

# ДИСБАЛАНС ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ Th1- И Th2-ЦИТОКИНОВ ПРИ ПЕРСИСТЕНТНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В.,  
Ткаченко С.Б., Зима А.П.

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,  
кафедра патофизиологии и кафедра фундаментальных основ клинической медицины, г. Томск,

**Резюме.** С привлечением современных иммунологических методов исследования освещены некоторые аспекты иммунопатогенеза персистентных вирусных инфекций. Установлено, что длительная персистенция вирусов гепатита В и С, клещевого энцефалита и простого герпеса сопровождается дефицитом Т-клеточного звена иммунитета и выраженным дисбалансом продукции моноклеарными лейкоцитами периферической крови иммунорегуляторных цитокинов преимущественно в направлении Th2.

*Ключевые слова:* Th1-лимфоциты, Th2-лимфоциты, цитокины, вирусные инфекции.

*Naslednikova I.O., Ryzantseva N.V., Novitsky V.V., Tkachenko S.B., Zima A.P.*

## IMBALANCE OF IMMUNOREGULATORY Th1- AND Th2-CYTOKINES IN PERSISTENT VIRAL INFECTIONS

**Abstract.** The article is considering certain features of immunopathogenesis exhibited in persistent viral infections, taking into account modern data and recently introduced immunological techniques. It has been revealed that a long-term persistence of hepatitis B and C viruses, tick-borne encephalitis, and herpes simplex is accompanied by deficient functioning in the T-cell compartment of immune system, and by markedly altered production of immunoregulatory cytokines in peripheral blood mononuclear leukocytes, mainly characterized by Th2 predominance. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 1, pp 53-60)

Длительная персистенция вирусов, в частности, возбудителей парентеральных гепатитов, клещевого энцефалита, герпетической инфекции в организме человека является одной из актуальных проблем современной теоретической и практической медицины. В патогенезе хронических вирусных инфекций принципиальны два основных фактора: стадия жизнедеятельности вируса и характер иммунного ответа макроорганизма [1, 2, 4, 7, 8, 9, 12, 31].

### Адрес для переписки:

634057, г. Томск, ул. К. Ильмера, д. 8-96  
Тел.: +7(3822) 76-19-06

Наследникова Ирина Олеговна  
E-mail: ira\_naslednikova@mail.ru

В ответ на попадание вируса срабатывают врожденные и адаптивные механизмы иммунного ответа, направленные на ограничение и элиминацию инфекции. Вирусы для обеспечения собственного выживания используют пути, позволяющие им избежать действия защитных реакций организма, подавляя индукцию иммунного ответа путем блокирования процессинга и презентации антигенов, «мимикрии» собственных антигенных детерминант, а также накопления мутаций «иммунного ускользания» [5, 6, 23, 24].

Кроме этого, вирусы могут угнетать реализацию иммунного ответа за счет высокой вирусной нагрузки, в результате чего развивается истощение и нарушение функции Т-клеточного звена, играющего ключевую роль в формировании

противовирусного иммунитета [3, 32]. Одним из общих условий для патогенетически значимой активации вирусов является ослабление резистентности хозяина. С наибольшей очевидностью это проявляется у больных с иммунодепрессией, рецидивами герпетической инфекции на фоне подавления Т-клеточного иммунитета. Впрочем, и нормально функционирующая иммунная система не только не гарантирует абсолютной защиты от персистенции вирусов, но и способна принимать участие в реализации ее патогенетического потенциала. Это совершенно необходимо для вирусов, которые лишены собственной цитотоксичности, формально безвредны для изолированных клеток, но обретают болезнетворность, подключая эффекторы иммунитета [9, 11, 16, 21].

С одной стороны, репликация вирусов в иммунонеприкосновенных местах, каковыми являются клетки иммунной системы, позволяет вирусам «избегать» иммунного надзора [6]. С другой стороны, инфицирование вирусами иммуноцитов нарушает их функцию, что, в свою очередь, играет важную роль в патогенезе поражения органов и систем, к которым эти вирусы тропны [19].

В настоящее время поиск молекулярных детерминант длительной персистенции вирусов связан с изучением процессов межклеточной кооперации иммунокомпетентных клеток, опосредованной цитокинами. Ключом к разгадке феномена персистенции вирусов в организме человека, по мнению современных исследователей, служит баланс влияний Th1- и Th2-типов, особенно на ранних стадиях заболевания. Одним из свойств вирусов, выработавшихся в результате длительной коэволюции, как раз и является способность модулировать иммунный ответ в пользу реакций Th2-типа во время ранней фазы заболевания и склонять течение инфекции в сторону хронизации, чем, вероятно, и объясняется феномен длительной персистенции [5, 17, 23, 24].

Неразрешенным остается вопрос: длительная персистенция – вариант «мирного сосуществования» вируса и макроорганизма либо скрытый патологический процесс? Следует признать, что единого мнения на этот счет нет. Внедрение вируса в клетку макроорганизма – прежде всего «сигнал опасности», активизирующий врожденные и адаптивные механизмы системы иммунитета, направленные на элиминацию инфектогена. При этом основной детерминантой патогенеза хронических персистентных вирусных инфекций, на наш взгляд, следует считать клеточно-опосредованный иммунитет. В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилась оценка

роли дисбаланса иммунорегуляторных цитокинов в механизмах нарушения межклеточной кооперации иммуноцитов при персистентных вирусных инфекциях.

## Материалы и методы

Обследовали 116 пациентов (77 мужчин и 39 женщин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст –  $32 \pm 4$  лет) с длительной персистенцией вирусов гепатита В (HBV) и С (HCV), клещевого энцефалита (TBEV), простого герпеса (HSV) типов 1 и 2. Верификация диагноза проводилась на основании данных серологического (с помощью иммуноферментного анализа определяли серологические маркеры HBV, HCV, TBEV, HSV) и молекулярно-генетического (выявляли ДНК HBV и HSV и РНК HCV и TBEV с использованием полимеразной цепной реакции) методов исследования. Критерием исключения из исследования являлось наличие инфекционных и воспалительных процессов иной этиологии, выраженные аутоиммунные проявления на фоне вирусной персистенции, обострение хронических воспалительных процессов, наследственные и психические болезни, а также злоупотребление алкоголем и наркотическая зависимость. Обследование проводилось до назначения специфической противовирусной и иммунокорректирующей терапии. Контрольную группу составили 40 практически здоровых доноров с аналогичными характеристиками по полу и возрасту. Исследовали стабилизированную гепарином (25 ЕД/мл) венозную кровь, взятую утром до приема пищи.

Определение субпопуляций лимфоцитов по маркерам клеточной дифференцировки ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD56^+$ ,  $CD22^+$ ) проводили иммуноцитохимическим методом с использованием набора реагентов фирмы «Дако» (Дания). Концентрацию интерлейкина (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12,  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$  определяли в культуральных жидкостях. Выделенные на градиенте плотности Ficoll-Paque («Pharmacia», Швеция) мононуклеарные клетки ( $2 \times 10^6$  клеток/мл) культивировали в течение 24 ч в среде RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 0,3 мг/мл L-глутамин, 10 мМ HEPES («Flow», Великобритания), 100 мкг/мл гентамицина и 5%  $CO_2$ . Продукцию цитокинов стимулировали добавлением в среду фитогемагглютинина (ФГА) («Difco», Германия). Содержание цитокинов в супернатантах оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями, прилагаемыми производителями тест-систем («Cytimmune», США; «Procon», Россия). Оптическую плотность растворов регистрировали на микропланшетном фотометре Multiskan EX («ThermoLabSystems»,

Финляндия). Концентрацию цитокинов рассчитывали по калибровочной кривой.

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Колмогорова – Смирнова; равенство выборочных средних проверяли по t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения) и U-критерию Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального). Корреляционный анализ проводили путем вычисления r-коэффициента Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Персистенция вирусов затрагивает практически все факторы противовирусного иммунитета и сочетает в себе элементы пассивной и активной самозащиты. Неспецифический гуморальный иммунный ответ обусловлен нарастанием уровня интерферонов, обладающих антивирусной активностью, сывороточных иммуноглобулинов, активацией системы комплемента и натуральных киллеров [22, 24]. В свою очередь, специфический иммунный ответ направлен на элиминацию циркулирующих и клеточных антигенов вируса, а также на защиту клеток от реинфицирования [15, 32].

По мнению ряда авторов, активность Т-клеточного звена иммунитета при хронической вирусной инфекции играет крайне важную роль [6, 20]. Результаты иммуноцитохимического исследования лимфоцитов у пациентов с персистенцией HBV, HCV, TBEV, HSV, полученные в ходе нашего исследования, носили односторонний характер и свидетельствовали о дефекте Т-клеточного звена иммунитета. Так, у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, С и В+С, хронической антигемией вируса клещевого энцефалита и хронической герпетической инфекцией было выявлено статистически значимое снижение относительного содержания CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов, абсолютного и процентного числа CD4<sup>+</sup>-клеток, а также иммунорегуляторного индекса по сравнению с соответствующими показателями у здоровых доноров. В то же время количество лимфоцитов с цитотоксической активностью (CD8<sup>+</sup>) и В-клеток (CD22<sup>+</sup>) статистически значимо не отличалось от аналогичных параметров у здоровых доноров (см. рис.).

Отсутствие эффективного Т-клеточного ответа у пациентов с длительной вирусной персистенцией может быть обусловлено низким уровнем репликации вируса, что обуславливает

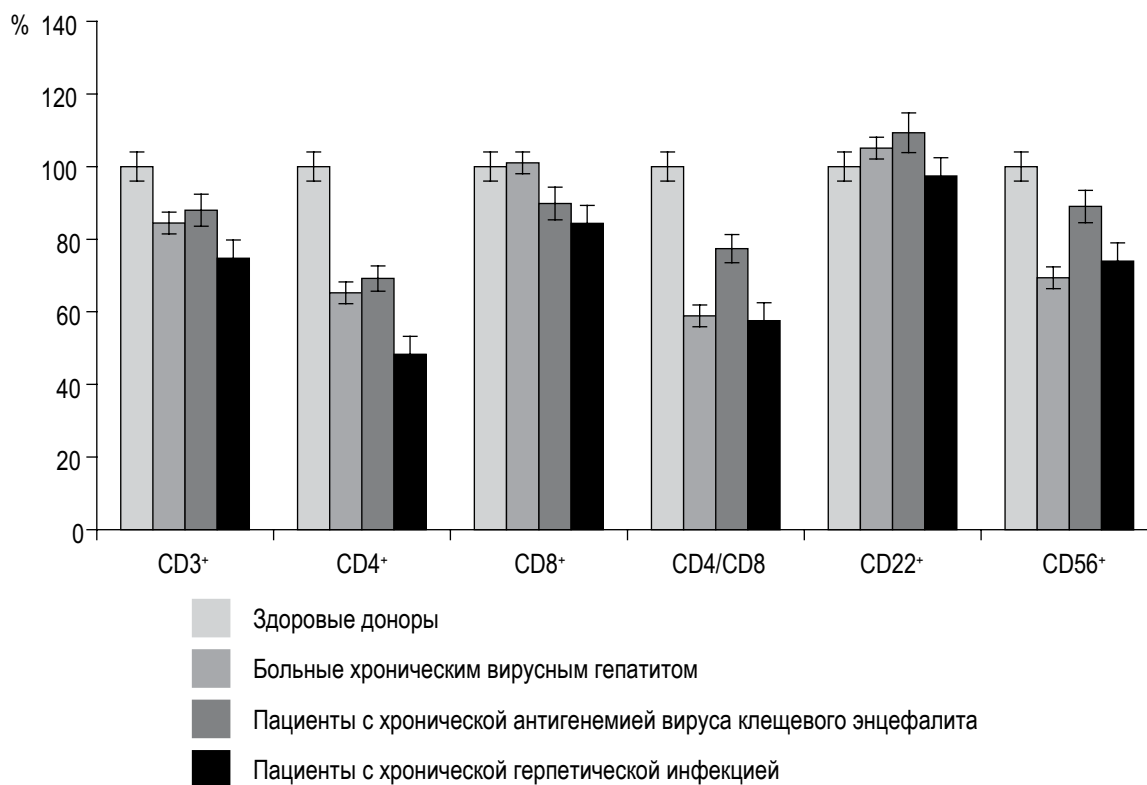


Рисунок. Относительное содержание (%) субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов с хронической персистенцией вирусов клещевого энцефалита, гепатита В и С, простого герпеса

Примечание: по оси ординат – процент от контрольных значений.

ТАБЛИЦА. БАЗАЛЬНАЯ И СТИМУЛИРОВАННАЯ ФИТОГЕМАГГЛЮТИНИННОМ ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ КЛЕТКАМИ (пг/мл) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРСИСТЕНЦИЕЙ ВИРУСОВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, ГЕПАТИТА В И С, ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ( $\bar{x} \pm m$ )

Показатели	Здоровые доноры	Пациенты с хронической антигенемией вируса клещевого энцефалита		Пациенты с хроническим вирусным гепатитом				Пациенты с хронической герпетической инфекцией	
		без клинических проявлений	с остаточными клиническими проявлениями	В	С	В+С	в стадии рецидива	в стадии ремиссии	
IL-2	42,70±7,38	55,25±7,51 p <sub>1</sub> > 0,05	45,78±5,16 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	66,25±6,91 p <sub>1</sub> < 0,05	47,15±8,62 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	57,10±8,15 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05 p <sub>4</sub> > 0,05	51,10±3,15 p <sub>1</sub> > 0,05	44,38±6,98 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>5</sub> > 0,05	
	198,30±20,81	104,75±9,10 p <sub>1</sub> < 0,01	95,33±2,61 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> > 0,05	144,76±15,86 p <sub>1</sub> < 0,05	138,05±19,61 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	125,03±17,72 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05 p <sub>4</sub> > 0,05	122,50±6,05 p <sub>1</sub> < 0,01	150,50±6,00 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> < 0,05	
IL-4	58,90±6,43	88,50±3,65 p <sub>1</sub> < 0,01	116,33±3,93 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,01	87,13±8,19 p <sub>1</sub> < 0,05	98,82±9,28 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> > 0,05	84,87±10,70 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05 p <sub>4</sub> > 0,05	128,30±6,15 p <sub>1</sub> < 0,001	114,00±6,92 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>5</sub> > 0,05	
	145,90±15,19	200,25±10,73 p <sub>1</sub> < 0,05	237,33±14,40 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> > 0,05	220,21±34,24 p <sub>1</sub> < 0,01	186,63±22,36 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	221,76±33,82 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> > 0,05 p <sub>4</sub> > 0,05	277,50±7,50 p <sub>1</sub> < 0,001	222,63±8,58 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>5</sub> < 0,05	
IL-10	63,23±7,04	53,01±5,40 p <sub>1</sub> > 0,05	55,58±4,68 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	313,08±30,29 p <sub>1</sub> < 0,001	116,77±11,61 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,01	105,34±5,24 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,01 p <sub>4</sub> > 0,05	51,82±3,67 p <sub>1</sub> > 0,05	46,69±3,26 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> > 0,05	
	156,93±14,07	133,38±5,62 p <sub>1</sub> > 0,05	142,33±7,51 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	447,34±17,11 p <sub>1</sub> < 0,001	367,82±24,99 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,05	273,59±16,22 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,01 p <sub>4</sub> < 0,05	172,90±5,72 p <sub>1</sub> > 0,05	153,75±5,47 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>5</sub> < 0,05	
IL-12	65,80±4,44	54,20±3,94 p <sub>1</sub> > 0,05	61,88±6,46 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	61,04±5,72 p <sub>1</sub> > 0,05	57,35±4,43 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	80,39±4,15 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>4</sub> < 0,05	115,72±3,07 p <sub>1</sub> < 0,001	81,86±5,38 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> < 0,01	
	599,59±29,12	468,50±20,37 p <sub>1</sub> < 0,05	379,00±30,38 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,05	229,71±17,43 p <sub>1</sub> < 0,01	202,16±8,67 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> > 0,05	340,12±15,82 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>4</sub> < 0,01	266,21±6,90 p <sub>1</sub> < 0,001	481,88±16,17 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>5</sub> < 0,001	

Показатели	Здоровые доноры	Пациенты с хронической антигенемией вируса клещевого энцефалита		Пациенты с хроническим вирусным гепатитом			Пациенты с хронической герпетической инфекцией	
		без клинических проявлений	с остаточными клиническими проявлениями	В	С	В+С	в стадии рецидива	в стадии ремиссии
TNF $\alpha$	103,65 $\pm$ 16,22	50,38 $\pm$ 5,05 $p_1 < 0,01$	77,86 $\pm$ 7,39 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	69,06 $\pm$ 10,40 $p_1 < 0,05$	38,09 $\pm$ 3,15 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	71,84 $\pm$ 4,38 $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$	105,60 $\pm$ 5,00 $p_1 > 0,05$	98,38 $\pm$ 2,99 $p_1 > 0,05$ $p_5 > 0,05$
	342,85 $\pm$ 60,86	162,38 $\pm$ 9,79 $p_1 < 0,05$	158,89 $\pm$ 11,75 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	138,43 $\pm$ 20,47 $p_1 < 0,01$	81,63 $\pm$ 8,39 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	136,97 $\pm$ 7,51 $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$	296,00 $\pm$ 6,89 $p_1 > 0,05$	289,63 $\pm$ 16,38 $p_1 > 0,05$ $p_5 > 0,05$

**Примечание:**

- $p_1$  – достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у здоровых доноров;  
 $p_2$  – достоверность различий по сравнению с соответствующими значениями у пациентов с хроническим носительством вируса клещевого энцефалита без клинической симптоматики;  
 $p_3$  – достоверность различий по сравнению с соответствующими значениями у больных хроническим вирусным гепатитом В;  
 $p_4$  – достоверность различий по сравнению с соответствующими значениями у больных хроническим вирусным гепатитом С;  
 $p_5$  – достоверность различий по сравнению с соответствующими значениями у пациентов с хронической герпетической инфекцией в стадии рецидива.

низкую экспрессию HLA и других вспомогательных молекул на поверхности инфицированных клеток. В частности, известно, что HCV способен влиять на процесс активации CD4<sup>+</sup>-Th, нарушая взаимодействие антигенпрезентирующих клеток с Т-лимфоцитами. В ряде исследований показана также возможность процессинга неиммуногенных фрагментов core-белка, которые нарушают распознавание core-протеина и ингибируют активацию CD4<sup>+</sup>-клеток [10, 26, 28, 29]. С другой стороны, дефект популяции зрелых Т-клеток и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов может быть опосредован развивающимся в ходе длительной персистенции дисбалансом продукции цитокинов.

В ходе специфического иммунного ответа Т-хелперы дифференцируются из CD4-клеток вслед за их пролиферацией. Различают три клона Т-хелперов: Th0, Th1 и Th2. Стимулированные вирусной инфекцией макрофаги, продуцируя IL-12, способствуют дифференцировке Th0 в Th1, отвечающих в основном за реакции клеточного иммунитета. Th1, в свою очередь, также продуцируют цитокины, среди которых особое значение имеют IL-2 и IFN $\gamma$  [12, 13, 15, 34]. Дифференцировка Th0 в Th2 происходит под влиянием IL-4. В то же время IL-4 подавляет продукцию IL-12, предотвращая пролиферацию Th1. Th2 отвечают за гуморальное звено иммунитета, а продуцируемые ими цитокины – IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 – принято относить к числу противовоспалительных цитокинов [7, 27].

Как показали результаты настоящего исследования, у пациентов с длительной персистенцией вируса гепатита В и С, клещевого энцефалита и простого герпеса ФГА-индуцированная продукция IL-12, отражающая резервные возможности мононуклеарных лейкоцитов, оказалась значительно снижена (см. табл.). Известно, что IL-12, являясь ключевым цитокином иммунорегуляции, служит связующим звеном между неспецифической защитой и специфическим иммунным ответом [25]. Снижение продукции цитокина, обладающего уникальной способностью регулировать баланс Th1 и Th2, вероятно, является одной из причин угнетения активности Th1, обеспечивая тем самым экспансию Th2 и секрецию ими медиаторов, ингибирующих Th1 [7, 15, 27].

Полноценность ответной реакции организма на вирусную инфекцию определяется также достаточной продукцией Th1-лимфоцитами TNF $\alpha$  и IL-2 [12, 14, 24]. У обследованных нами пациентов с длительной персистенцией вирусов гепатита В, С и клещевого энцефалита отмечалось выраженное угнетение конституциональной и индуцированной способности мононуклеаров периферической крови продуцировать TNF $\alpha$

по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров. Однако у пациентов с хронической герпетической инфекцией способность мононуклеаров секретировать TNF $\alpha$  практически не отличалась от таковой в норме. При этом у пациентов с длительной персистенцией вирусов гепатита В, С, клещевого энцефалита и простого герпеса индуцированная продукция IL-2 была достоверно ниже, чем у здоровых доноров (см. табл.).

Механизмы подавления синтеза цитокинов остаются недостаточно изученными. По-видимому, имеет место не один, а несколько типов ингибирования. Особенности действия, уровень продукции цитокина и его биологическая активность находятся под влиянием различных факторов: соотношения рецепторов – агонистов и антагонистов («ловушек»), связи с компонентами внеклеточного матрикса и белками плазмы, в частности, с  $\alpha_2$ -макроглобулином, способствующим инактивации циркулирующего цитокина, антиоксидантного потенциала [7, 25, 30].

Как свидетельствуют данные, полученные в нашей лаборатории, хронический вирусный гепатит С сопровождается увеличением содержания растворимого рецептора к TNF $\alpha$  с молекулярной массой 55 kDa [18]. Активация лимфоцитов наряду с экспрессией мембранных рецепторов также сопровождается синтезом растворимых форм рецепторных молекул, являющихся мощными регуляторами активности цитокинов. Внеклеточные домены рецепторов при действии ферментов способны за счет ограниченного протеолиза отщепляться от поверхности клеточных мембран и связываться со свободными молекулами цитокинов вне клетки, препятствуя ассоциации цитокина с мембранными рецепторами непосредственно на клетке-мишени. Тем самым нарушается проведение сигнала и предотвращается реализация эффекта.

Ограничение продукции TNF $\alpha$  в условиях длительной вирусной персистенции можно расценивать как реакцию системы иммунитета, направленную на предотвращение реализации проапоптотического потенциала вирусов и развития необратимого повреждения органов и тканей, обусловленного действием этого цитокина Th1 пути. Например, показано прямое апоптоз-индуцирующее действие HCV на гепатоциты. Центральную роль в индукции апоптоза этим вирусом играют его взаимодействия с рецепторными и сигналпередающими системами клетки [33].

Таким образом, дефицит TNF $\alpha$  и IL-2, играющих ключевую роль в регуляции интенсивности воспаления и эффективности иммунной

защиты, может свидетельствовать о недостаточной противовирусной активности клеточного звена иммунитета, что, в свою очередь, способствует длительной персистенции вирусов [6, 11, 15, 25].

Взаимосвязь между Th1 и Th2 характеризуется взаимоингибирующим свойством: IL-4 и IL-10 оказывают противовоспалительный эффект преимущественно за счет подавления действия IFN $\gamma$  и IL-2. Вирусная инфекция и внутриклеточные паразиты активируют макрофаги к выработке IL-12 и, соответственно, дифференцировке клеток-хелперов в Th1, тогда как бактериальные антигены, аллергены – в Th2 [3, 7, 24].

Как показали результаты настоящего исследования, хроническое носительство вирусов гепатита В, С, клещевого энцефалита и простого герпеса сопровождается значительным повышением как конституциональной продукции IL-4, так и резервных возможностей к индуцированной секреции одного из основных противовоспалительных цитокинов. Следует также учитывать и тот факт, что спонтанная и стимулированная ФГА продукция IL-10 у больных хроническим вирусным гепатитом В, С и В+С значительно увеличивалась. Однако синтез этого цитокина у пациентов с длительной персистенцией вирусов клещевого энцефалита и простого герпеса практически не изменялся (см. табл.).

Обнаруженная нами положительная корреляционная зависимость между способностью мононуклеаров продуцировать IL-4 ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,01$ ) и IL-10 ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ) и стадией хронизации вирусного гепатита является подтверждением того, что указанные противовоспалительные цитокины являются медиаторами процессов регенерации и фиброгенеза [20].

Следует отметить, что результаты проведенного нами исследования позволили выявить положительную корреляцию между снижением числа CD4 $^+$ -клеток и увеличением продукции Th2 цитокинов. Так, количество этих клеток коррелировало с уровнем синтеза IL-10 у больных хроническим вирусным гепатитом В ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,01$ ), С ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,01$ ) и у пациентов с хроническим носительством вируса клещевого энцефалита ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ). В то же время снижение содержания CD4 $^+$ -лимфоцитов коррелировало с продукцией IL-4 у больных гепатитом В+С ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ), а также у пациентов с хронической герпетической инфекцией ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,01$ ). Небезынтересен, на наш взгляд, и тот факт, что у пациентов с хроническим носительством вируса клещевого энцефалита снижение количества CD4 $^+$ -лимфоцитов и уменьшение продукции TNF $\alpha$  отчетливо коррелировали между собой ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, вирусы способны модулировать иммунный ответ хозяина, что приводит к развитию вторичного иммунодефицита, проявляющегося дисбалансом иммунологических функций. Угнетение клеточного иммунного ответа, связанное с изменением баланса системы цитокинов Th1 и Th2 типов в пользу последних, с одной стороны, можно рассматривать как патогенетический механизм, опосредующий развитие инфекционного процесса, его хронизацию и прогрессирование. При персистентных вирусных инфекциях иммунный ответ оказывается достаточно сильным для развития аутоиммунных осложнений и недостаточным для элиминации вируса. С другой стороны, в условиях длительного пребывания генетически чужеродного объекта макроорганизм с целью поддержания гомеостаза способен перестраиваться на совершенно новый уровень функционирования, а дисбаланс продукции цитокинов, вероятно, можно рассматривать как средство адаптации к новым условиям.

Исследование выполнено в рамках Федеральной научно-технической программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники 2002-2006 годов» (Государственный контракт № 02.442.11.7004 и № 02.442.11.7277), а также при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации № НШ-1051.2003.4 и № НШ-4153.2006.7.

## Список литературы

1. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций / Под ред. Д.К. Львова. — М.: Медицина, 2004. — 125 с.
2. Аммосов А.Д. Клещевой энцефалит. — Новосибирск: Вектор-Бест, 2002. — 115 с.
3. Антонов П.В., Цинзерлинг В.А. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций // Архив патологии. — 2001. — № 1. — С. 47-50.
4. Жукова Н.Г., Подоплекина Л.Е., Команденко Н.И. Клещевой энцефалит в Томской области — Томск, 2002. — 254 с.
5. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты // Бюллетень сибирской медицины. — 2003. — № 4. — С. 113-119.
6. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О., Шутьпекова Ю.О. Взаимодействие вирусов гепатита В и С с клетками иммунной системы макроорганизма // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 7. — С. 45-48.
7. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 46-49.
8. Иерусалимский А.П. Клещевые нейроинфекции // Неврологический журнал. — 2003. — № 1. — С. 4-9.
9. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика — СПб.: Лань, 1999. — 192 с.
10. Маммаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии / Клиническая лабораторная диагностика. — 2002. — № 6. — С. 15-18.
11. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Белобородова Е.В., Новицкий В.В. Дизрегуляция клеточного звена иммунитета при хроническом вирусном гепатите // Бюллетень СО РАМН. — 2005. — № 4. — С. 56-59.
12. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Молекулярные механизмы противовирусной стратегии организма — Томск: Издательство Томского университета, 2005. — 128 с.
13. Новицкий В.В., Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Белоконов В.В., Антошина М.А. Изменения продукции иммунорегуляторных цитокинов мононуклеарами крови при хронической герпесвирусной инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 5. — С. 43-45.
14. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Халдин А.А. Иммунологический статус при простом герпесе // Рос. мед. журн. — 2001. — № 6. — С. 37-38.
15. Приймаги Л.С., Тэфанова В.Т., Талло Т.Г. Иммунорегуляторные Th1- и Th2-цитокينات при хронических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С // Вопросы вирусологии. — 2003. — № 4. — С. 37-40.
16. Ратникова Л.И., Тер-Багдасарян Л.В., Миронов И.Л. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2002. — № 5. — С. 41-46.
17. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Кирпичникова Г.И. Вирусные гепатиты. — Новосибирск: Вектор-Бест, 2003 — 58 с.
18. Рязанцева Н.В., Наследникова И.О., Зима А.П., Новицкий В.В., Токарева Н.В. Молекулярные механизмы изменения продукции ФНО $\alpha$  мононуклеарами крови при хроническом вирусном гепатите С // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2005. — № 2. — С. 191-195.
19. Серов В.В., Апросина З.Г., Крель П.Е. Хронический вирусный гепатит — одна из наиболее важных проблем современной медицины // Арх. патологии. — 2004. — № 6. — С. 6-11.
20. Собчак Д.М., Монакова Э.А. Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом

С при различной гистологической активности // Клинич. медицина. – 2004. – № 4. – С. 49-52.

21. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.

22. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 224 с.

23. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Климова Е.А. Закономерности персистенции HCV в плазме и лейкоцитах при хронической HCV-инфекции // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 59-63.

24. Ahmed R., Morrison L.A., Knipe D.M. Persistence of virus // Fields Virology. – 3d Edition / Ed. by B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley et al. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. – 1996. – P. 219-249.

25. Atrasheuskaya A.V., Fredeking T.M., Ignatyev G.M. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 1. – P. 148-154.

26. Chang K.M., Thimme R., Melpolder J.J. Differential CD4 and CD8 T-cell responsiveness in hepatitis C virus infection // Hepatology. – 2001. – Vol. 33 – P. 267-276.

27. Fan X.G., Liu W.E., Li C.Z. Circulating Th1 and Th2 cytokines in patients with hepatitis C virus infection // Mediators Inflamm. – 1998. – Vol. 7. – P. 295-297.

28. Ferrari C., Penna A., Bertolotti A. Antiviral cell-mediated immune responses during hepatitis B and hepatitis C virus infections // Recent Results Cancer Res. – 1998. – Vol. 154. – P. 330-336.

29. Freeman A.G., Marinos G., French R.A., Lloyd A.R. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection // Immunol. Cell Biol. – 2001. – Vol. 79. – P. 515-536.

30. Fresno M., Kopf M., Rivas L. Cytokines and infectious disease // Imm. Today. – 1997. – Vol. 18. – P. 56-58.

31. Hsu W.L., Saffran H.A., Smiley J.R. Herpes simplex virus infection // J. Virol. – 2005. – Vol.4. – P. 4090-4098.

32. Michinori K., Kazuaki I. Mechanism of persistence in HCV infection // Uirusu. – 2004. – Vol. 2. – P. 197-204.

33. Nelson D.R., Lim H.L., Marousis C.G. Activation of tumor necrosis factor-alpha system in chronic hepatitis C virus infection // Dig. Dis. Sci. – 1997. – Vol. 42. – P. 2487-2494.

34. Pollara G., Jones M., Handley M.E. Herpes simplex virus type 1-induced activation of myeloid dendritic cells: the roles of virus cell interaction and paracrine type I IFN secretion // J. Immunol. – 2004. – Vol. 6. – P. 4108-4119.

*поступила в редакцию 20.11.2006*

*принята к печати 29.11.2006*