

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Кононова Ирина Николаевна

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет

Минздрава России, г. Екатеринбург

Ключевые слова: цервикальные интраэпителиальные неоплазии, иммунный статус, полиморфизм генов выработки цитокинов

По данным многочисленных исследований онкобелок E7, выделяющийся вирусом папилломы человека, вызывает иммуносупрессию на местном уровне при переходе вируса в стадию интегративной инфекции [1]. При этом выраженность и характер реакций системы иммунологического ответа могут быть различными и зависят как от адаптивного иммунитета, так и внешних стресс-факторов [2]. Высокая онкогенная роль ВПЧ с формированием РШМ [3], рецидивирование процесса после деструктивных методов [4], вызываемые вирусом иммунные дисфункции [5] определяют необходимость изучения взаимосвязей между носительством полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов и состоянием мукозального иммунитета для определения роли выявленных взаимосвязей в возникновении и прогрессировании цервикальных интраэпителиальных неоплазий и последующей разработкой персонализированной иммунной коррекции.

Цель исследования: изучение взаимосвязей между иммунными дисфункциями, полиморфизмом генов выработки цитокинов у пациенток с CIN с последующим обоснованием иммуномодулирующей терапии

Материалы и методы. Проведено обследование 50 пациенток репродуктивного возраста с верифицированным гистологически диагнозом «ВПЧ-позитивная цервикальная интраэпителиальная неоплазия I,II,III степени». Для изучения местного иммунитета производилось взятие содержимого цервикального канала в количестве 5мл с дальнейшим разведением в 5мл физиологического раствора и последующим выделением надосадочной жидкости. Были определены уровни sIgA, IFN α , IFN γ , IL-1 β ,

IL-4, IL-6, IL-10, α FNO, VEGF, IFN α АИТ АТ с помощью тест-систем «Вектор Бест» (Новосибирск) проведено изучение индивидуального генетического профиля по образцам ДНК, полученным от 50 пациенток с CIN I, II, III путем выявления полиморфных аллелей генов. Всем пациенткам провели типирование следующих генетических полиморфизмов, ассоциированных с системой цитокинов – IL-1b3953 C>T, IL1R1 T>C, IL1-RN T>C, IL-4_33 C>T, IL-6_174 G>C, IL-10_592 A>C, IFNG T>A, TNF_238 G>A, VEGFA_634 G>C. Анализ проводился по трем генотипам у каждого генетического полиморфизма: генотип nn – гомозигота по «дикому» (низкопродуцирующему) аллелю, генотип nv – гетерозигота, генотип vv – гомозигота по полиморфному (высокопродуцирующему) аллелю. Группу контроля составили 30 относительно здоровых пациенток без патологии шейки матки.

Результаты и обсуждение.

При изучении частоты выявления полиморфизмов в гене IL-1 выявлено: при CIN I наиболее часто встречаются полиморфизмы: «дикого» аллеля генотипа TT гена IL-4_33, а также «дикого» аллеля генотипа AA IL-10_592. При этом полиморфизм «дикого» аллеля генотипа TT гена IL-4_33 имел отрицательную сильную коррелятивную связь с выработкой IL-4 ($r=-0,732$) и положительную среднюю коррелятивную связь с воспалительным типом иммунного ответа ($r=+0,467$) и может свидетельствовать о влиянии нарушения клеточного звена иммунитета в сторону воспалительного компонента на прогрессирование CIN.

Для CIN II наиболее характерно выявление гомозиготного полиморфного аллеля CC гена IL-1b3953 и «дикого» аллеля GG гена TNF_238. При этом выявлена отрицательная высокая коррелятивная связь полиморфизма «дикого» гомозиготного генотипа CC гена IL-1b3953 с выработкой IL-1 β ($r=-0,724$) и противовоспалительным типом иммунного реагирования ($r=+0,832$), что свидетельствует о снижении воспалительного потенциала у пациенток с данным типом иммунного реагирования и увеличении

повреждающего действия на цервикальный эпителий противовоспалительного компонента. Выявленные корреляционные связи гомозиготного «дикого» аллеля GG гена TNF_238CC со сниженной выработкой TNF α ($r=-0,698$) и с иммунодефицитным типом мукозального иммунитета ($r=+0,684$) может свидетельствовать об истощении ресурсов макроорганизма на фоне длительного хронического воспалительного процесса в прогрессировании CIN II.

У пациенток с CIN III наиболее часто встречались полиморфизм гомозиготного аллеля CC гена IL1R1, полиморфизма генотипа GG гена IL-6_174, «дикого» аллеля TT гена IFNG, гомозиготного генотипа CC VEGFA_634. При этом имелась средняя отрицательная коррелятивная связь генотипа GG гена IL-6_174 с выработкой IL-6 и средняя положительная - с противовоспалительным типом ($r=+0,548$), средняя положительная коррелятивная связь полиморфизма генотипа TT гена IFN γ со сниженной выработкой IFN γ ($r=-0,845$) и с иммунодефицитным типом иммунного реагирования ($r=+0,823$). Следует отметить положительную сильную коррелятивную связь между полиморфизмом генотипа GG гена VEGFA_634 и показателем VEGF ($r=+0,876$), рост которого сопровождается неопластическим диспластически измененным эпителием, что свидетельствует об индукции экспрессии тканевых факторов эндотелиальными клетками и моноцитами при длительном воздействии вирусно-бактериальных ассоциаций, и может являться информативным показателем течения и исхода патологической трансформации цервикального эпителия.

Исходя из вышеизложенного, пациентки с CIN I, II, III нуждаются в длительной иммунокоррекции на этапе лечения и реабилитации. Учитывая преимущества пептидного регулятора иммунитета – имунофана (пептидного иммунооксидредуктанта), заключающиеся в коррекции иммунной системы, восстановлении баланса окислительно-антиокислительной реакции организма; с действием препарата в течение 2-3 часов после введения

(быстрая фаза), продолжающимся до 4-х месяцев (средняя и медленная фазы), наиболее целесообразно назначение иммунофана, продемонстрировавшими наиболее эффективное комплексное лечение при физиофармакологическом воздействии кавитированных растворов [5]. Дифференцированный подход, связанный с различными способами введения препарата, необходимо учитывать при назначении терапии [5].

Исходя из вышеизложенного, иммунные нарушения мукозального иммунитета, детерминированные генетическими полиморфизмами экспрессии цитокинов, при снижении адаптогенного потенциала и инвазии ВПЧ, модулируют риск возникновения и прогрессирования диспластических процессов в шейке матки. В этой связи необходимо проведение иммунокоррекции предпочтительно пептидными регуляторами иммунитета с различными способами введения препарата.

Литература.

1. Гизингер О.А., Кононова И.Н., Летяева О.В. Цервикальные неоплазии, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: комплексная терапия. - Врач. – 12.2014. – С. 70 – 73.
2. Кононова И.Н., Рогачева Т.В. Проблема клинко-психологического сопровождения пациенток с патологией шейки матки. - Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2015. – N 1(30) [Электронный ресурс]. – URL: <http://mprj.ru>.
3. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – №1. – С. 18-23.
4. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В. Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивных методов терапии у пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией //Ж.Акушерство и гинекология. - № 2.- 2012.
5. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. Иммунокоррекция кавитированными растворами при комплексном лечении цервикальных

неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, Уральский мед.журнал. 2013.-№4(109) с. 46-51.

Резюме.

Выявленные нарушения мукозального иммунитета, детерминированные генетическими полиморфизмами экспрессии цитокинов, при снижении адаптогенного потенциала и инвазии ВПЧ, модулируют риск возникновения и прогрессирования диспластических процессов в шейке матки. В этой связи необходимо проведение иммунокоррекции предпочтительно пептидными регуляторами иммунитета с различными способами введения препарата.

THE IMMUNOLOGICAL CONCEPT OF PROGRESSION OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS

Irina Kononova

Ural state medical University, Yekaterinburg

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, immune status, genetic
polymorphism production of cytokines

Summary.

The violations mucosal immunity, deterministic genetic polymorphisms of cytokine expression, while reducing adaptogenic potential and invasion of HPV, modulate the risk of onset and progression of dysplastic processes in the cervix. In this regard, it is necessary to conduct immunomodulation preferably a peptide regulators of immunity with different ways of drug administration.