

Особливості імунітокінової системи на фоні ВІЛ-інфекції

Л. С. Соколенко, М. О. Соколенко,
А. А. Соколенко, О. М. Соколенко

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»,

Чернівці, Україна

Уманський державний педагогічний університет імені Павла Тичини

Резюме. Висвітлено особливості цитокинового статусу хворих на ВІЛ-інфекцію. Встановлено, що найбільшою здатністю підсилювати реплікацію ВІЛ володіють прозапальні цитокіни: ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6. З'ясовано, що ВІЛ здатний прямо підсилювати продукцію імунікомпетентними клітинами ФНП- α , який, своєю чергою, є найпотужнішим стимулятором реплікації ВІЛ. Протизапальні цитокіни: ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, TGF- β , рецепторний антагоніст ІЛ-1 β , навпаки, здатні знижувати реплікацію ВІЛ. Порушення клітинної ланки можуть бути пов'язані з ІЛ-12 – цитокином, який продукується антигенпрезентуючими клітинами і стимулює клітинну імунну відповідь. Експериментальними і клінічними дослідженнями доведено, що при ВІЛ-інфекції механізми регуляції синтезу ІЛ-12 порушені, а його рівень знижений. Також були виявлені підвищені серологічні рівні ІЛ-4 у ВІЛ-інфікованих, що призводить до трансформації Тх0 у субпопуляцію Тх2х. Це дозволяє вірусу персистувати і продовжувати реплікацію в CD4⁺-лімфоцитах. Основний ефекторний цитокін Тх17 – ІЛ-17 – стимулює запальну реакцію, активує рекрутинг нейтрофілів, а також діє на макрофаги, підвищує їх активність і виживання. Крім того, ІЛ-17 відіграє значну роль у продукції і секреції антимікробних пептидів та інших прозапальних цитокінів: ІЛ-6, CCL2, і ФНП- α . Дослідження впливу ВІЛ на концентрації ІЛ-17 показали, що у хворих з ВІЛ-інфекцією відзначається підвищення сироваткового рівня ІЛ-17. Протизапальний цитокін ІЛ-10, основними продуцентами якого є регуляторні Т-хелпери (Treg), відіграє дві регулюючі ролі у вродженому та адаптивному

імунітеті. Він пригнічує підвищену активність макрофагів і дендритних клітин, спричиняє проліферацію цитотоксичних Т-лімфоцитів, активує 13 типів клітин. Важливим ефектом ІЛ-10 є здатність пригнічувати активність прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІНФ- γ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-2 та ІЛ-12. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції концентрація ІЛ-10 значно збільшується, що корелює із прогресуванням вказаного захворювання. Хоча деякі інші дослідження показали протилежні результати змін сироваткового рівня ІЛ-10 у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, клітинний та гуморальний імунітет, цитокіновий статус.

З того часу як були виявлені перші випадки захворювання на ВІЛ-інфекцію, ця хвороба нестримно продовжує розповсюджуватися по усіх континентах, не обходячи жодну з країн. Епідемія набула характеру глобальної надзвичайної ситуації. На сьогодні за темпами поширення ВІЛ-інфекції Україна посідає одне з провідних місць в Європі [2, 3].

Характерна ознака ВІЛ-інфекції – тяжкий імунодефіцит, обумовлений прогресуючим зниженням числа та функціональною недостатністю CD4⁺-лімфоцитів, а також значними порушеннями у функціонуванні цитокінової системи. Варто відзначити, що ВІЛ змінює різноманітні механізми імунної відповіді, що дозволяє йому збільшувати час ефективної реплікації та поширення вірусних частинок. Крім того, він здатний ухилятися від імунної системи організму хазяїна за рахунок індукції стану латентності [12, 13].

Мета роботи - проаналізувати основні порушення у функціонуванні імуноцитокінової системи у ВІЛ-інфікованих хворих.

В імунопатогенезі ВІЛ-інфекції різні цитокіни відіграють неоднозначну роль: як позитивну в плані її стримування, так і негативну в результаті посилення реплікації вірусу і порушення регуляції імунітету [8]. Зокрема, у дослідженнях *invitro* встановлено, що найбільшою здатністю підсилювати реплікацію ВІЛ володіють прозапальні цитокіни: фактор некрозу пухлини (ФНП- α), ІЛ-1 β та ІЛ-6. З'ясовано, що ВІЛ здатний прямо підсилювати

продукцію імунокомпетентними клітинами ФНП- α , який, своєю чергою, є найпотужнішим стимулятором реплікації ВІЛ. Протизапальні цитокіни: ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, TGF- β , рецепторний антагоніст ІЛ-1 β , навпаки, здатні знижувати реплікацію ВІЛ [5].

При ВІЛ-інфекції порушується секреція цитокінів CD4⁺-лімфоцитами [6]. Основне порушення – зниження секреції ІЛ-2 і γ -інтерферону у відповідь на стимуляцію [23]. Оскільки ці цитокіни відіграють важливу роль у запуску клітинної імунної відповіді, то зниження їх секреції може призводити до порушення цієї ланки імунітету.

Також порушення клітинної ланки можуть бути пов'язані з інтерлейкіном 12 (ІЛ-12) – цитокіном, який продукується антигенпрезентуючими клітинами і стимулює клітинну імунну відповідь. Експериментальними і клінічними дослідженнями доведено, що при ВІЛ-інфекції механізми регуляції синтезу ІЛ-12 порушені, а його рівень знижений [10]. У заражених ВІЛ макрофагах, як *in vitro*, так і *in vivo*, знижена секреція ІЛ-12 [25]. Більше того, у результаті впливу на інші цитокіни і корецептори ВІЛ пригнічує продукцію ІЛ-12 іншими, неінфікованими клітинами [13, 15]. Оскільки ІЛ-12 стимулює клітинний імунітет, то відповідно, зниження його продукції може відігравати роль у порушенні клітинного імунітету при ВІЛ-інфекції [11].

При ВІЛ-інфекції зареєстровані глибокі порушення в системі інтерферону. Зокрема доведено, що у дендритних клітинах ВІЛ-інфікованих знижений синтез α -інтерферону – важливого компоненту неспецифічної імунної відповіді на вірусні інфекції [12].

У заражених *in vitro* макрофагах, лімфоцитах і моноцитах периферичної крові і в мозку ВІЛ-інфікованих підвищується продукція ФНП- α ; крім того, підвищується його рівень у сироватці. Доведено, що підвищені рівні факторів некрозу пухлин α і β у сироватці сприяють розвитку ВІЛ-кахесії, а також ВІЛ-енцефалопатії [13].

У ВІЛ-інфікованих підвищені рівні як прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β і ІЛ-6), так і протизапальних цитокінів (ІЛ-10 і TGF- β) [1, 4]. Деякі з цих цитокінів

можуть стимулювати репродукцію ВІЛ. Порушення співвідношення цитокінів також порушує імунну відповідь [14].

Більше 20 років тому Mosmann і Coffman запропонували першу концепцію про дві основні субпопуляції CD4⁺-лімфоцитів – Т-хелпери 1 типу (Тх1) і Т-хелпери 2 типу (Тх2) [6, 8].

У наш час виділяють чотири основні субпопуляції, в які диференціюються „наївні” Т-хелпери: Тх1 (Т-хелпери 1 типу), Тх2 (Т-хелпери 2 типу), Тх17 (Т-хелпери 17) і Трег (Т-хелпери регуляторні). Всі вони розрізняються за спектром цитокінів і регуляторними функціями. Так, Тх1 виділяють γ -інтерферон, ІЛ-2, TNF, активують Т-кілери і макрофаги, а також відіграють важливу роль в імунитеті проти внутрішньоклітинних патогенів. Відомо, що Тх2 виділяють ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, стимулюють гуморальну імунну відповідь шляхом активації В-лімфоцитів й імунитет проти позаклітинних паразитів. З'ясовано, що Трег експресують транскрипційний фактор FoxP3 (forkheadbox P3), виділяють TGF- β , ІЛ-10, і шляхом контактної взаємодії пригнічують імунні реакції. Вивчення функцій Тх17 показало, що вони виділяють ІЛ-17, який є потужним прозапальним цитокіном, а також ІЛ-21, ІЛ-22 і відіграють важливу роль при автоімунних захворюваннях і захисті організму від позаклітинних бактерій і грибів [4, 5, 8].

У нормальних умовах для протидії вірусній інфекції імунна система використовує реакцію з активацією Т-хелперів 1 типу. Активовані антигенпрезентуючі клітини (АПК) секретують інтерлейкін 12 (ІЛ-12), який викликає клітинне диференціювання «наївних» Т-хелперів (Тх0) у субпопуляцію Т-хелперів 1 типу (Тх1). Ці Т-хелпери 1 типу продукують характерний профіль цитокінів: інтерлейкін 2 (ІЛ-2), γ -інтерферон (ІНФ- γ) і фактор некрозу пухлини (ФНП- β). Відомо, що ІЛ-2 викликає проліферацію «наївних» CD4⁺-лімфоцитів, підсилюючи реакцію Т-хелперів. У той же час ІНФ- γ стимулює продукцію ІЛ-12 в активованих АПК, стимулює відповідь Тх1 і пригнічує активність Тх2. Важливу роль відіграє також ІНФ- γ в активації CD8-лімфоцитів, які руйнують інфіковані вірусом клітини.

У пацієнтів з ВІЛ нормальна реакція на вірусну інфекцію із профілю Тх1 зміщується до профілю Тх2. Це підтверджується виміром серологічних рівнів цитокінів у хворих з ВІЛ, який свідчить про підвищені рівні цитокінів Тх2 і знижений вміст цитокінів Тх1 [5, 7].

Дослідження показали також підвищені серологічні рівні ІЛ-4 у ВІЛ-інфікованих [2, 9]. Відомо, що підвищення ІЛ-4 призводить до трансформації Тх0 у субпопуляцію Тх2.

У свою чергу Т-хелпери 2-го типу викликають В-лімфоцитарну проліферацію, перемикання класів антитіл і активацію еозинофілів. Ця реакція Тх2 не адекватна для контролю внутрішньоклітинних інфекційних агентів, таких як ВІЛ, і в такий спосіб дозволяє вірусу персистувати і продовжувати реплікацію в CD4⁺-лімфоцитах.

Лімфоїдна тканина кишечника є основною ділянкою реплікації вірусу, тому загибель CD4⁺-лімфоцитів на ранніх етапах ВІЛ-інфекції, апоптоз епітеліальних клітин і втрата інтегральної цілісності слизової оболонки призводять до аномально високого рівня мікробної транслокації, яка стимулює активацію імунної системи [8].

Найважливішою і найбільшою субпопуляцією CD4⁺-лімфоцитів є Тх17-лімфоцити. Вони відіграють ключову роль у боротьбі проти мікробної транслокації, стимулюють проліферацію епітеліальних клітин, продукцію антибактерійних дефензимів і рекрутинг нейтрофілів для елімінації бактерій і їх продуктів [9, 15].

Відомо, що при хронічній ВІЛ-інфекції у слизовій оболонці кишечника спостерігається тільки обмежена вірусна реплікація, тобто ушкодження епітеліального бар'єру не може бути наслідком прямої дії вірусу.

Найбільш імовірний механізм цього пов'язаний з переважною втратою Th17 у слизовій оболонці при лентивірусній інфекції [7], оскільки саме ці клітини синтезують цитокіни, важливі для проліферації ентероцитів, і антибактерійні дефензими, а ІЛ-17, як було недавно показано, пригнічує опосередковане Тх1 ушкодження кишкового епітелію. Отже, рання і масивна

втрата T_H17 у кишечнику під час ВІЛ-інфекції є ключовою детермінантою мікробної транслокації. При цьому зниження T_H17 супроводжується підвищенням кількості регуляторних Т-хелперів (Treg) із загального пулу лімфоцитарних попередників і їх експансією, що призводить до замкненого циклу мікробної транслокації і виснаження T_H17 [6].

Підвищення мікробної транслокації на ранніх стадіях захворювання асоційоване також зі значними змінами бактерійної флори кишечника і посиленням мукозного запалення [4, 8]. Однак залишається неясним, чи є зміни мікробної флори причиною або наслідком мукозного запалення і мікробної транслокації. Хоча маркери мікробної транслокації знижуються в ході проведення ВААРТ, вони залишаються персистентно аномальними навіть після декількох років лікування [10].

Високий рівень у крові ліпополісахаридів (ЛПС) й інших бактерійних продуктів призводить до експресії моноцитами факторів, які, своєю чергою, активують каскад коагуляції, про що можна судити за рівнем маркера коагуляції D-димеру з наступним утворенням тромбів. В кінцевому підсумку це може призводити до розвитку серцево-судинних захворювань, часто із тромбоемболічними ускладненнями.

Основний ефекторний цитокін T_H17 – інтерлейкін 17 (ІЛ-17) – стимулює запальну реакцію, активує рекрутинг нейтрофілів, а також діє на макрофаги, підвищує їх активність і виживання [6, 7, 10]. Крім того, ІЛ-17 відіграє значну роль у продукції і секреції антимікробних пептидів та інших прозапальних цитокінів: ІЛ-6, ССЛ2, і ФНП-α. Підвищені рівні ІЛ-17 були знайдені при багатьох хронічних запальних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, псоріаз, розсіяний склероз і астма [1, 2, 6]. З другого боку, зниження продукції ІЛ-17 веде до погіршення захисних реакцій проти мікобактерій туберкульозу (МБТ) і зниження антибактерійного імунітету.

Нечисленні дослідження впливу ВІЛ на концентрації ІЛ-17 показали, що у хворих з ВІЛ-інфекцією відзначається підвищення сироваткового рівня ІЛ-17 [6, 10].

Протизапальний цитокін ІЛ-10, основними продуцентами якого є регуляторні Т-хелпери (Treg), відіграє дві регулюючі ролі у вродженому та адаптивному імунітеті. Він пригнічує підвищену активність макрофагів і дендритних клітин, спричиняє проліферацію цитотоксичних Т-лімфоцитів, активує 13 типів клітин. Важливим ефектом ІЛ-10 є здатність пригнічувати активність прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІНФ- γ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-2 та ІЛ-12 [10]. Також ІЛ-10 зменшує продукцію прозапальних цитокінів завдяки зменшенню експресії молекул МНС II класу і CD80/CD86 на моноцитах і макрофагах [4].

Вивченню ролі ІЛ-10 у патогенезі ВІЛ-інфекції присвячено багато досліджень. У ранніх дослідженнях було виявлено, що ВІЛ і, зокрема, білки ВІЛ, стимулюють продукцію ІЛ-10 мононуклеарами *in vitro* [2, 4]. Повідомлялось, що на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції концентрація ІЛ-10 значно збільшується, що корелює із прогресуванням ВІЛ-інфекції [10].

Інші дослідження показали протилежні результати змін сироваткового рівня ІЛ-10 у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією [15].

За даними літератури, на різних стадіях ВІЛ-інфекції значення і роль цього цитокіну змінюється. Так, у гостру фазу ВІЛ-інфекції ІЛ-10 пригнічує ефекторні реакції як вродженого, так і адаптивного імунітету, і тим стимулює вірусну реплікацію. У хронічній фазі ВІЛ-інфекції ІЛ-10 може відігравати деяку захисну роль, оскільки зменшує імунну активацію і пригнічує реплікацію ВІЛ у макрофагах [8].

Прогресуючий імунодефіцит і підвищена сприйнятливість до опортуністичних інфекцій – характерна ознака СНІДу. Мікобактерії туберкульозу є провідним опортуністичним збудником у пацієнтів зі СНІДом в Україні [2, 13]. Відзначено підвищення продукції ІЛ-10 *in vitro* у відповідь на стимуляцію мікобактеріями мононуклеарів у пацієнтів з ВІЛ [14].

Імуносупресивні ефекти високих концентрацій ІЛ-10 пригнічують функції Тх1 і макрофагів [14, 15], що сприяє зниженню імунної відповіді проти внутрішньоклітинних мікроорганізмів і призводить до персистенції МБТ у

пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Взаємний стимулюючий вплив ВІЛ і МБТ на продукцію ІЛ-10 може пояснити значно підвищений рівень ІЛ-10 у пацієнтів з ВІЛ/МБТ коінфекцією. Високий рівень ІЛ-10, своєю чергою, надалі підвищує виживання МБТ у макрофагах, а також збільшує реплікацію ВІЛ [29], що знову ж призводить до підвищення продукції ІЛ-10, замикаючи порочне коло. Високий рівень ІЛ-10 також пригнічує реакцію лімфоцитів на будь-які антигени 8].

Однак біологічні ефекти ІЛ-10 залежать також від взаємодії з іншими цитокінами, у тому числі прозапальними. З'ясовано, що ІЛ-10 водночас може пригнічувати і стимулювати апоптоз Т-лімфоцитів, і ці протилежні ефекти залежать від балансу між ІЛ-10 і прозапальними цитокінами, зокрема ІЛ-17 [6, 7]. Попри те, що потенційна роль ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12 та ІЛ-17 у патогенезі ВІЛ-інфекції була і залишається об'єктом інтенсивного дослідження, все ж до кінця ця роль не з'ясована.

Висновки

1. При ВІЛ-інфекції зареєстровані глибокі порушення у функціонуванні імунітету. Встановлено, що у ВІЛ-інфікованих змінюються серологічні рівні як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, які відіграють неоднозначну роль: як позитивну в плані стримування ВІЛ, так і негативну в результаті посилення реплікації вірусу і порушення регуляції імунітету.

2. У ВІЛ-інфікованих хворих відбувається зміна співвідношення цитокінів, що зумовлює неадекватну імунну відповідь. Вивченню ролі інтерлейкінів у патогенезі ВІЛ-інфекції присвячено багато досліджень, проте результати багатьох із них досить суперечливі, а деякі, як наприклад ті, що стосуються ІЛ-10, взагалі мають протилежні результати.

Список літератури

1. Бурячківський Е. С. Особливості експресії цитокінів у тканині плаценти ВІЛ-інфікованих вагітних / Е. С. Бурячківський, А. І. Даниленко // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 6. – С. 40-44.
2. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень / К., 2016. – № 46. – 38 с.
3. Грижак І. Г. Зміни імунологічного статусу у ВІЛ-інфікованих осіб із хронічною токсоплазмозною інвазією та токсоплазмозним енцефалітом / І.Г. Грижак // Актуальнаяинфектология. – 2017. – № 1 (5). – С. 18-23.
4. Піддубна А. І. Імунологічні зміни та профіль цитокінів у хворих на ВІЛ-інфекцію / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Інфекційні хвороби. – 2013. – №2(72). – С. 20-26.
5. Піддубна А.І. Поліморфізм генів цитокінів у хворих на ВІЛ- інфекцію / А.І. Піддубна, М.Д. Чемич // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2014. – N 2 (Suppl. 1). – P. 29-37.
6. Удовенко Н. С. Особливості продукції прозапальних та протизапальних цитокінів (іл - 10) у хворих на запальні захворювання очей герпесвірусної етіології / Н. С. Удовенко // Зб. наук. праць співр. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2013. – Вип. 22, кн. 2. – С. 380-387.
7. ЮркоК. В.Оцінкапорушеньпрофілюцитокінів у ВІЛ-інфікованихосіб, хворих на хронічний гепатит С або ко-інфекцію ВІЛ/ХГС / К. В. Юрко, В. М. Козько, Г. О. Соломенник [та ін.] // Врачебное дело. – 2016.– № 7–8 (1140). – С. 80–84.
8. Ясінський Р. М. Особливостіімунологічного статусу хворих на ко-інфекціютуберкульоз/ВІЛ / Р. М. Ясінський, А. Г.Макарович, М. А. Арендарук //Запорожский медицинский журнал. – 2016. – № 1. –С. 59-63.
9. Bastidas S.CD8+ T cells are activated in an antigen-independent manner in HIV-infected individuals / S. Bastidas, F.Graw, M. Z.Smith [et al.] // J.Immunol. – 2014.–Vol. 192.– P. 1732–1744.

10. Bociąga-Jasik M. Metabolic complications and selected cytokines in HIV-infected individuals / M. Bociąga-Jasik, A. Polus, J. Górska [et al.] // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2015. – Vol. 124. – P. 27-35.
11. Clayton K. Differential susceptibility to granzymes drives delayed apoptosis of HIV-infected macrophages and promotes CTL pro-inflammatory cytokine release / K. Clayton, D. Collins, F. Dotiwala [et al.] // J. Immunol. – 2017. – Vol. 4. – P. 78.
12. Dobbs M. E. A comparison of compliance in Medicaid versus non-Medicaid patients / M. E. Dobbs, R. Manasse, B. Kusnoto [et al.] // Spec. Care Dentist. – 2015. – Vol. 35, №2. – P. 56–62.
13. French M.A. Plasma levels of cytokines and chemokines and the risk of mortality in HIV-infected individuals: a case-control analysis nested in a large clinical trial / M. A. French, A. Cozzi-Lepri, R. C. Arduino [et al.] // AIDS. – 2015. – Vol. 29(7). – P. 847–851.
14. Fuster D. Inflammatory cytokines and mortality in a cohort of HIV-infected adults with alcohol problems / D. Fuster, D. M. Cheng, E. K. Quinn [et al.] // AIDS (London, England) . – 2014. – Vol. 28 (7). – P. 1059.
15. Gori E. Inflammation-modulating cytokine profile and lipid interaction in HIV-related risk factors for cardiovascular diseases / E. Gori, T. Mdluza, M. Nyagura [et al.] // Therapeutics and clinical risk management. – 2016. – Vol. 12. – P. 1659.

Матеріали II Всеукраїнської науково-практичної конференції «Здоров'я для всіх» (Умань, 4 квітня 2020 р.)

