

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Парахонский А.П., Егорова С.В., Тертышная Г.В.

*Кубанский медицинский университет,
Краснодар, Россия*

Вирусные инфекции являются важной медико-биологической проблемой. Их значимость обусловлена повсеместной распространённостью и возрастающей частотой хронизации инфекционного процесса. При этом привлекает внимание состояние иммунной системы (ИС) организма, являющейся одной из основных регуляторных систем, участвующих в формировании стратегии функционирования организма в экстремальных условиях. С позиций апоптоза можно объяснить формирование хронического инфекционного процесса, поскольку дисбаланс между пролиферативной активностью клеток и запрограммированной клеточной гибелью (ПКГ) ведёт к патологическим изменениям органов и тканей.

Цель работы – характеристика роли и молекулярных путей модуляции апоптоза лимфоцитов крови (АЛК) в патогенезе персистентных вирусных инфекций. Выявлены общие закономерности и особенности реализации ПКГ лимфоцитов. Установлено, что АЛК является одним из основных звеньев иммунопатогенеза вирусных инфекций. Дисбаланс клеточного звена иммунитета при вирусных инфекциях сопряжён с ингибированием АЛК у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и микст-инфекцией В+С. При хронических инфекциях, вызванных возбудителями гепатита С, дискоординировано вовлечение в апоптоз регуляторных CD4⁺ и эффекторных CD8⁺-лимфоцитов с преобладанием гибели цитотоксических клеток, что определяет характер иммунологических расстройств. Определена чувствительность лимфоцитов крови к разным апоптогенным стимулам. Лимфоциты, полученные от больных с персистентными вирусными инфекциями, характеризуются повышенной чувствительностью к апоптоз-модулирующими факторами с различными механизмами действия (глюкокортикоидные гормоны, ингибиторы ДНК-топоизомеразы, дефицит сывороточных ростовых факторов) *in vitro* по сравнению с нормой, что свидетельствует об истощении их резервного потенциала.

Показано, что при хроническом гепатите В, С и В+С повышено содержание Fas-положительных лимфоцитов периферической крови. Готовность иммунокомпетентных клеток (ИКК) к индукции ПКГ наиболее выражена у пациентов при бессимптомном носительстве антигена и слабо выраженной степени активности патологического процесса. Нарушение реализации АЛК при хронических инфекциях, вызванных возбудителями гепатита В и С, сопряжено с дизрегуляцией системы фактора некроза опухоли (TNF- α) и его рецептора. Выявлено снижение содержания этого цитокина в супернатантах интактных и стимулированных культур мононуклеарных лейкоцитов, угнетение презентации на мембране лимфоцитов рецептора TNF- α на фоне увеличения его растворимой формы. При длительной антигенемии вирусов хронических гепатитов В, и В+С характерно стимулирование митохондриального пути апоптоза лимфоцитов крови, наиболее выраженное при протонофор-индуцированной деполаризации мембраны митохондрий клеток, полученных от пациентов с микст-инфекцией.

Итак, хроническое течение вирусных инфекций сопровождается явлениями цитогенетической нестабильности (ИКК), проявляющимися структурными хромосомными абберациями и снижением активности системы эксцизионной репарации ДНК, что свидетельствует о дизрегуляторных изменениях рецепторного, митохондриального и р53-опосредованного путей проведения апоптогенного сигнала. Дизрегуляция АЛК вносит значительный вклад в генез дисфункции ИС при данной патологии.