

РОЛЬ ЛАТЕНТНОГО ВИРУСОНОСИТЕЛЬСТВА ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ

А.М. Нагиев, У.М. Алиева

Резюме. *Примерно 1/5 новообразований человека имеют вирусное происхождение. После заражения человека онкогенным вирусом опухолевый процесс может возникнуть только при сочетании действия дополнительных факторов и наличии определенных условий. До возникновения опухоли имеет место продолжительный латентный период, длящийся годами, иногда десятилетиями. У большинства инфицированных лиц возникновение опухоли не является обязательным, но они могут составить группу риска, с более высокой возможностью ее возникновения.*

Ключевые слова: *онкогенные вирусы, группу риска, инфицированные клетки.*

К середине XX в. было обнаружено значительное число вирусов, вызывающих опухоли у человека. Сегодня всем хорошо известно, что возникновение примерно 15–20% новообразований человека имеют вирусное происхождение. Некоторые из них чрезвычайно широко распространены в человеческой популяции, благополучно с ним сосуществуя. После заражения человека онкогенным вирусом опухолевый процесс может возникнуть только при сочетании действия дополнительных факторов и наличии определенных условий, что происходит достаточно редко.

Опухоли могут иметь вирусную и невирусную природу. Одно из чрезвычайно важных отличий инфекционного вируса от онкогенного заключается в том, что генетический материал опухолеродных вирусов, как правило, внедряется функционально и физически в геном клетки, нарушая ее нормальную жизнедеятельность и превращая ее в конечном итоге в злокачественную. При этом инфицированная клетка не гибнет, она усиленно размножается и дополнительного внедрения вируса уже не требуется. Важное отличие онкогенных вирусов от инфекционных состоит в том, что в геноме большинства ДНК- и РНК-содержащих онкогенных вирусов были найдены гены, названные онкогенами, которые кодируют белок, ответственный за превращение нормальной клетки в опухолевую, причем попадание в организм животного вируса, содержащего онкоген, приводит к быстрому возникновению опухоли.

Следует отличать, однако опухоли, индуцированные вирусами, от опухолей, в которых вирус присутствует в качестве «пассажира». У опухолей, вирусного происхождения заражение клеток предшествует появлению опухоли, и вирусные маркеры в организме возникают еще до формирова-

ния опухоли, в то время как в опухолях невирусного происхождения клетки опухоли могут быть заражены вирусом уже после ее появления. Опухоль вирусного происхождения возникает из одной – единственной зараженной вирусом клетки, а для самой опухоли характерна моноклональность и интеграция вируса в одни и те же места генома опухолевой клетки. Чтобы стать злокачественной клетка должна приобрести по крайней мере 6 свойств, таких как результат мутации генов, ответственных за деление клетки, апоптоз, репарацию ДНК, внутриклеточные контакты и т.д.

Среди наиболее часто встречающихся онкогенных индуцированных вирусом опухолей можно назвать рак печени, рак шейки матки, рак носоглотки, лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина и многие другие. В настоящее время экспертами Международного Агентства по Изучению Рака в качестве онкогенных для человека рассматриваются следующие вирусы:

- вирусы гепатита В и С, вызывающие рак печени;
- определенные типы (16 и 18) папаломавирусов человека – являющихся этиологическим агентом рака шейки матки и некоторых опухолей аногенитальной сферы;
- вирус Эпштейна-Барр, принимающий участие в возникновении целого ряда злокачественных новообразований;
- герпесвирус человека 8-го типа, играющий важную роль в возникновении саркомы Капоши, первичной выпотной лимфомы, болезни Кастельмана.
- вирус Т-клеточного лейкоза человека, являющийся этиологическим агентом Т-клеточного лейкоза взрослых, а также тропического спастического парализа и т.д.;
- вирус иммунодефицита человека – не обладающего трансформирующими генами, но создающего необходимые условия (иммунодефицит) для возникновения рака.

HBV – это ДНК-содержащий вирус, относящийся к группе гепаднавирусов, в то время как HCV относится к семейству Flaviviridae и его геном представлен однонитевой РНК. В настоящее время доказано, что из общего числа зарегистрированных раков печени (гепатокарцином) возникновение более половины связано с инфицированием HBV, четверти – с инфицированием HCV и в 22% случаев причина другая. Смертность от рака печени на планете среди всех смертностей от онкологических заболеваний занимает 3-е место после смертности от рака легкого и желудка. При этом каждая пятая диагностируемая в мире опухоль – это рак печени. Инфицированность населения HBV колеблется от низкой, не превышающей 2% в США и странах Западной Европы, до высокой в странах Африки и Юго-Восточной Азии, приближающейся к 10%.

Поскольку HBV не содержит собственного онкогена, опухоли возникают в среднем через 30 лет после первичного инфицирования. Больные HBV-ассоциированными гепатокарциномами, как правило, позитивны по основному вирусному антигену HBsAg. Инициация опухолевого процесса связана с активацией транс-активаторов HBx или MNBs, стимулирующих пути передачи сигналов. Мутации в гене *p53* обнаружены только в опухолях больных, содержащих ДНК HBV или подвергавшихся воздействию афлатоксина, обладающего канцерогенным действием.

Действие вируса гепатита В и С условно можно подразделить на 2 составляющие: на неспецифическое и специфическое действие. Неспецифическое действие обусловлено хроническим воспалительным эффектом. С одной стороны, известно, что в ответ на инфицирование HBV Т-клетками и мононуклеарами секретируются генотоксические факторы, способные вызвать перестройку протоонкогенов и генов супрессоров. С другой стороны, вызываемый хроническим воспалением цирроз печени, сопровождающийся нарушением нормального взаимодействия клеток между собой и внеклеточной матрицей, ведет к ослаблению нормального контроля клеточного роста. Специфическое действие вирусов заключается в модуляции внутриклеточных сигнальных путей: нарушении клеточного цикла, апоптоза и дифференцировки. За эти нарушения в большей степени ответственен ген X у HBV и, по-видимому, комплекс белков у HCV.

Что касается HCV, то инфицированность им населения в различных регионах колеблется от десятых долей процента в Европейских странах до 1–5% в странах ближнего Востока и Азии. К группам лиц, подвергающихся наибольшему риску быть зараженными, относятся наркоманы, больные, часто подвергающие гемодиализу, и медицинские работники. Механизмы канцерогенеза, ассоциированные с HCV до сих пор остаются неясными из-за отсутствия адекватных клеточных моделей и являются предметом дальнейших исследований.

Регулярная вакцинация людей против HBV наиболее эффективный способ предотвращения распространения инфекции, острого и хронического гепатита, а следовательно, и рака печени. При этом отмечено, что серологическая защита после вакцинации возникает тогда, когда антитела к HBs достигают уровня или превышают 10 mIU/mL. Во многих странах мира введена обязательная вакцинация против HBV среди новорожденных, детей раннего возраста, подростков и лиц из групп риска. С целью профилактики распространения HBV, и рака печени проводится тестирование всех беременных и доноров крови на HBsAg и запрещается использование в сельском хозяйстве в качестве ядохимикатов афлатоксина, обладающих канцерогенным дейст-

вием. В странах, где такая вакцинация проводилась уже несколько лет подряд, зарегистрировано снижение заболеваемости раком печени. С целью профилактики распространения HCV также проводится тестирование всех беременных и доноров крови на антитела к этому вирусу и в настоящее время ведется работа над изготовлением вакцины.

Известно более 100 типов HPV, но лишь небольшое их число связано с различными злокачественными поражениями. К группе высокоонкогенных HPV для человека относят типы HPV 16 и HPV 18. Показано, что HPV16 ответствен за 50% случаев рака шейки матки (РШМ), HPV18, 31, 33, и 45 – за 20% случаев и другие типы – за остальные случаи этого заболевания. Интересно отметить, что у 90% женщин HPV инфекция исчезает самостоятельно, через год после инфицирования под воздействием иммунной системы организма и лишь у незначительного числа инфицированных возникает РШМ.

Терапевтические вакцины приготовлены в основном против HPV16, и уже испытаны клинически. Предназначены они для ликвидации остаточных проявлений болезни после лечения внутриэпителиальных поражений или инвазивного рака. Профилактические вакцины генерируют высокие уровни блокирующих и нейтрализующих антител и полностью предохраняют против персистирующих среди населения вариантов HPV и сопровождающих эту инфекцию цитологическую патологию шейки матки. Эти вакцины в будущем будут полезны для молодых женщин, и может быть молодых мужчин, ведущих активную половую жизнь.

ВЭБ причастен к возникновению, не только лимфомы Беркитта, но и ряда других злокачественных и доброкачественных новообразований, таких, как рак носоглотки, определенные варианты лимфомы Ходжкина, инфекционный мононуклеоз и многие другие. В настоящее время известен широкий спектр патологических состояний, представленный опухолями лимфоидного и эпителиального происхождения, в возникновении которых ВЭБ принимает непосредственное участие.

Существуют 2 типа ВЭБ: ВЭБ 1(А) – широко распространен в мире и обладает выраженной трансформирующей способностью; ВЭБ 2 (В) – персистирует главным образом среди африканцев и трансформирующей способностью обладает в меньшей степени. Вирус убиквитарен, им инфицировано 65–90% населения планеты. Инфицирование ВЭБ обычно происходит в раннем детстве и протекает, как правило, бессимптомно. При более позднем контакте с вирусом в старшем детском и юношеском возрасте примерно в 50% случаев возникает классический инфекционный мононуклеоз. После первичного инфицирования человек пожизненно становится

носителем вируса, который локализуется в В-лимфоцитах периферической крови и в эпителиальных клетках ротоглотки.

Механизм канцерогенеза, ассоциированный с ВЭБ достаточно сложен и мало изучен. Как уже было отмечено, онкогенное действие ВЭБ связано с латентной его инфекцией, точнее, со способностью ряда его вирусных белков, кодируемых генами латентной инфекции, оказывать модифицирующее действие на сигнальные пути клетки.

HHV-8 был открыт в 1994 г., он относится к подсемейству гаммагерпесвирусов, роду радиновирусов. В настоящее время считается доказанной его этиологическая роль в возникновении саркомы Капоши (СК), выпотной В-клеточной лимфомы полостей тела и болезни Кастрлемана. В геноме HHV-8 содержится ряд генов, продукты которых имеют высокую степень структурно-функциональной гомологии с клеточными белками, играющими важную роль в регуляции размножения и жизнеспособности клеток; повышение их активности приводит к возникновению опухоли.

Латентное состояние вируса позволяет ему ускользнуть от иммунного надзора и установить персистентную инфекцию. Более того, латентная инфекция играет решающую роль в процессах клеточной трансформации и возникновении опухоли. Механизм канцерогенеза, ассоциированный с HHV-8 изучен мало. По-видимому, экспрессия вирусных белков защищает клетку от апоптоза в ответ на ее инфицирование вирусом.

Саркома Капоши – многофокусный неопластический процесс, возникший из эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, главным образом дермы. Морфологическая диагностика опухоли:

1. Хаотичный незавершенный ангиогенез;
2. Пролиферация веретенновидных клеток;
3. Инфильтрация опухоли мононуклеарами.

Доказательства этиологической роли HHV-8 в возникновении СК:

- 1) в опухолевой ткани вирусспецифические последовательности встречаются, более, чем в 90% случаев;
- 2) моноклональность опухолевых клеток;
- 3) вирус-специфические антитела появляются задолго до возникновения болезни;
- 4) высокий процент серопозитивных лиц среди населения различных регионов планеты совпадает с повышенной заболеваемостью СК.

PEL – первичная выпотная лимфома – возникает чаще у больных СПИДом. Характеризуется наличием в серозных полостях тела опухолевых масс, состоящих из В-клеток, инфицированных чаще двумя герпесвирусами человека (HHV-8 и ВЭБ), реже – только HHV-8.

Болезнь Каastleмана – представляет собой доброкачественную поликлональную лимфопротиферацию с выраженной васкуляризацией лимфоидной ткани.

Инфицированность населения HHV-8 в различных географических регионах существенно отличается и варьирует от долей процента в США и большинстве стран Западной Европы до 8–10% в странах Средиземноморья. Основной путь передачи HHV-8 – половой, но также со слюной, возможно с кровью (редко). Содержащие вирус клетки: эндотелиальные и веретеновидные клетки в опухолевой ткани, лимфомные клетки больных PEL, а также макрофаги, дендритные клетки и клетки железистого эпителия простаты у инфицированных вирусом лиц.

Мишенями при лечении Саркомы Капоши являются: HHV-8, HIV, процессы ангиогенеза и клеточной дифференцировки. При этом используется:

- 1) традиционная химиотерапия, которые препараты вводятся внутрь опухолевых узлов и внутривенно;
- 2) хирургическое лечение: производят удаление опухолевых узлов;
- 3) антигерпесвирусная терапия;
- 4) высокоактивная антиретровирусная терапия, HAART (у СПИД больных) с использованием различных ингибиторов протеазы HIV, необходимой вирусу для продукции вирусных частиц (indinavir, saquinavir, ritonavir или nelfinavir).

Во многих странах применяют комплексную терапию, состоящую из геля для наружного применения (Alitretinoin gel), а также системного введения антибиотиков (liposomal daunorubicin; liposomal doxorubicin; PEGylated liposomal anthracyclin, paclitaxel) и интерферона-alpha. В настоящее время проводятся поиски терапевтических препаратов, направленных на ингибирование лимфангиогенеза а также разрабатываются молекулярные подходы для терапии опухоли.

Вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1) – это онкогенный ретровирус, являющийся этиологическим фактором Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATL) и нейро-дегенеративного заболевания под названием HTLV-1-ассоциированной миелопатии или тропического спастического парализа (TSP). Спорадические случаи HTLV-1 инфекции встречаются во многих странах мира. Эндемичными же для этой инфекции являются некоторые регионы Японии, Южной Америки, Африки и часть стран Карибского бассейна. Существуют 3 основных пути передачи инфекции от инфицированных лиц:

- а) с молоком матери;
- б) при половом контакте главным образом через сперму;

в) с переливаемой кровью.

Для профилактики инфекции рекомендованы: отмена кормления грудным молоком младенцев инфицированными матерями; предохраняемый секс и контроль донорской крови.

Применение обычной химиотерапии для лечения больных АТЛ не дает желаемого эффекта из-за того, что опухолевые клетки резистентны к большинству агентов, индуцирующих апоптоз. Существенный прогресс в лечении АТЛ (протекающего чрезвычайно агрессивно со средней продолжительностью жизни больных около 6 мес.) был достигнут при использовании антиретровирусной терапии в комбинации зидовудина (zidovudine, AZT) и интерферона альфа (IFN-alpha). Этот терапевтический подход позволил вызывать у больных в высоком проценте случаев полную ремиссию и существенно более длительный период выживания.

Этот вирус относится к семейству ретровирусов типа С (РНК-содержащих вирусов, обладающих обратной транскриптазой), подсемейству лентивирусов. Как уже упоминалось ранее, ВИЧ не обладает трансформирующим геном (онкогеном). Инфицированные им клетки (главным образом CD4+ Т-клетки и макрофаги) не подвергаются усиленной пролиферации, а разрушаются, вызывая у инфицированного лица нарастающую степень иммунодефицита, и создавая тем самым условия, необходимые для возникновения опухоли. Доказано, что у больных СПИД примерно 50% новообразований, ассоциировано с ВЭБ или HHV-8. Чаще всего у таких больных диагностируют саркому Капоши либо одну из разновидностей не-Ходжкинских лимфом.

Обсуждение

Несмотря на различную организацию онкогенных вирусов человека, неодинаковый спектр их клеток-мишеней, они обладают рядом общих биологических свойств, а именно:

- 1) вирусы лишь инициируют патологический процесс, усиливая пролиферацию и генетическую нестабильность инфицированных ими клеток;
- 2) у инфицированных онкогенными вирусами лиц возникновение опухоли, как правило, событие нечастое: один случай новообразования возникает среди сотен, иногда тысяч инфицированных;
- 3) после инфицирования до возникновения опухоли имеет место продолжительный латентный период, длящийся годами, иногда десятилетиями;
- 4) у большинства инфицированных лиц возникновение опухоли не является обязательным, но они могут составить группу риска, с более высокой возможностью ее возникновения;

5) для злокачественной трансформации инфицированных клеток необходимы дополнительные факторы и условия, приводящие к селекции наиболее агрессивного опухолевого клона.

Такими доказанными дополнительными факторами, играющими роль ко-канцерогенов являются: наличие в продуктах питания афлатоксинов, а также токсические дозы алкоголя для HBV и HCV; табако-курение, длительная экспозиция к дыму горящих дров при приготовлении пищи и герпесвирус второго типа (HHV-2) для HPV-16, 18 и др.; малярия, нитрозамины в продуктах питания содержащихся в соленой вяленой рыбе, пестициды, некоторые типы красок для волос, недостаточное питание (детей), приводящее к снижению иммунокомпетентности, мази китайского производства, содержащие фоболовые эфиры для ВЭБ; иммуносупрессанты, хроническая экспозиция к воде или почве вулканического происхождения, нитроамины в продуктах питания для HHV-8.

Выводы

Важной задачей медицины остается разработка эффективных вакцин или других средств иммунной интервенции против вирус-ассоциированных опухолей, успешное решение которой внесет важный вклад в борьбу за здоровье человечества.

Литература

1. Киселев Ф.Л. Вирус-ассоциированные опухоли человека: рак шейки матки и вирусы папиллом / Ф.Л. Киселев // Биохимия. – 2000. – № 65(1). – С. 79–91.
2. Гурцевич В.Э. HTLV-1 как канцерогенный фактор и инструмент изучения миграционной истории древнего человека / В.Э. Гурцевич, Н.Б. Сеньота // Вопр. вирусологии. – 1998. – № 2. – С. 62–66.
3. Афанасьева Т.А. Молекулярно-биологические аспекты канцерогенеза, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр / Т.А.Афанасьева, В.Э. Гурцевич // Мол. Биол. – 1998. – № 32(6). – С. 940–947.
4. Vaccine therapy for hepatitis B virus carrier / S.M. Akbar, S. Furukawa, N. Horlike, M. Onji // Curr Drug Target Infect Disord. – 2004. – 4(2). – С. 93–101.
5. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma / T.M. Block, A.S. Mehta, C.J. Fimmel, R. Jordan // Oncogene. – 2003. – 22. – PP. 50–93
6. Dourmishev L.A. Molecular genetics of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) epidemiology and pathogenesis / L.A. Dourmishev, A.L. Dourmishev, D. Palmeri [et al.] // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2003. – PP. 175–212.
7. Fermann F. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation / F. Fermann, L.A. Laimins // Oncogene. – 2003. – 22. – PP. 5201–5207.
8. Haverkos H.W. Viruses, chemicals and co-carcinogenesis / H.W. Haverkos // Oncogene. – 2004. – 23. – PP. 6492–6499.
9. Heathcote H.W. Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma / H.W. Heathcote // Gastroenterology. – 2004. – 127(5). – PP. S294–302.

РОЛЬ ЛАТЕНТНОГО НОСІЙСТВА ОНКОГЕННИХ ВІРУСІВ У РОЗВИТКУ ПУХЛИН

А.М. Нагнев, У.М. Алієва

Резюме. *Приблизно 1/5 новоутворень людини мають вірусне походження. Після зараження людини онкогенним вірусом пухлинний процес може виникнути лише при поєднаній дії додаткових чинників і наявності певних умов. До виникнення пухлини має місце тривалий латентний період, що триває роками, інколи десятиліттями. У більшості інфікованих осіб виникнення пухлини не є обов'язковим, але вони можуть скласти групу ризику, з високою можливістю її виникнення.*

Ключові слова: *онкогенні віруси, групу ризику, інфіковані клітини.*

ROLE OF LATENT VIRUS CARRIERSHIP OF ONCOGEN VIRUS IN TUMOR DEVELOPMENT

A.M. Naghiyev, U.M. Aliyeva

Summary. *Approximately, 1/5 of human cancer are of viral origin. After infection of human oncogenic virus tumor process can only occur in the combined additional factors and the presence of certain conditions. Before the tumor takes place long latency period, which lasts for years, sometimes decades. The majority of those infected tumor occurrence is not mandatory, but they can make a risk, the higher the possibility of its occurrence.*

Key words: *oncogenic virus, risk group, infected cells.*

УДК 616.34-002.1-053.3:616.153.454-092.19

ПОРУШЕННЯ ГІДРОЛІЗУ ВУГЛЕВОДІВ І ОСОБЛИВОСТІ МІСЦЕВОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ ГАСТРОЕНТЕРИТАМИ

О.Б. Надрага, Н.М. Поцілуйко

Резюме. *Досліджували механізми розвитку основних клінічних симптомів при гострих гастроентеритах. Встановлено частоту транзитної лактазної недостатності у дітей з гастроентеритами ротавірусної, та ротавірусно-бактерійної етіології, визначено вміст секторних імуноглобулінів А в слині та в копрофільтраті, виявлено залежність динаміки їх рівнів від важкості перебігу захворювання.*

Ключові слова: *ротавірус, гастроентерит, діти, лактазна недостатність.*

Важливе значення в патогенезі гострих гастроентеритів та їх ускладнень відіграють порушення гідролізу вуглеводів в тонкій кишці й зміни концентрації місцевих чинників захисту – секреторних імуноглобулінів. Порушення гідролізу дисахаридів зумовлене зниженням активності гідролаз (лактази, сахарази, ізомальтази) в слизовій оболонці тонкої кишки, це при-