

УДК 618. 146—006.6

Л. Н. МКРТЧЯН, Л. А. КАМАЛЯН

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Представлен обзор литературы и результаты собственных исследований, касающиеся вопроса взаимосвязи вируса простого герпеса человека с раком шейки матки. На основании анализа приведенных данных вирус герпеса II серотипа рассматривается как один из кофакторов, способствующих развитию рака шейки матки.

Вирус простого герпеса, ассоциируемый с раком шейки матки, является одним из наиболее распространенных вирусов человека. Открытый еще в 1912 г., он долгое время рассматривался как типичный представитель инфекционных вирусов. Однако острая литическая инфекция—лишь одна из наиболее изученных форм взаимодействия вируса герпеса с клетками организма. Другой, значительно более распространенной, формой является латентная инфекция, при которой после первичного заражения, большей частью бессимптомного, вирус герпеса пожизненно остается в организме [9, 32]. Латенция вируса в организме подтверждается возможностью выделения его из ганглия тройничного нерва, из полости рта и гениталий у здоровых лиц, рецидивами герпетических высыпаний [2, 28]. Молекулярные механизмы пожизненной персистенции вируса герпеса пока не совсем ясны: по-видимому, геном его в клетке частично репрессирован и экспрессируемая им информация совместима с выживаемостью клетки. При длительной персистенции возможна интеграция геномов вируса и клетки, что, в свою очередь, может привести к злокачественной трансформации ее. Поэтому естественен интерес к исследованию латентной герпетической инфекции.

Прогрессу в изучении латентной герпетической инфекции способствовало обнаружение двух серотипов вируса, заражение I серотипом происходит в раннем детстве, инфицирование II серотипом—значительно позже, преимущественно путем полового контакта, в связи с чем герпес гениталий рассматривается как венерическая болезнь.

В отличие от вируса герпеса I серотипа, сохраняющегося в тройничном ганглии, место латенции вируса II серотипа пока окончательно не установлено, возможна персистенция его в клетках шейки матки, где он способен вызывать поражения эпителия разной степени (от атипии до дисплазии) и где часто методом иммунофлуоресценции обнаруживается вирусный антиген [10, 23, 26, 33].

Связь вируса герпеса с патологией шейки матки побудила исследователей к выяснению частоты обнаружения антител ко II серотипу у больных раком шейки матки. Результаты серологических исследований, выявившие корреляцию между наличием антител к вирусу герпеса II типа и раком шейки матки [1, 14, 24, 31] и открытие Фредом Раппом способности вируса вызывать злокачественную трансформацию клеток культуры хомячка [30] послужили основанием для выдвижения гипотезы об этиологической роли вируса герпеса II типа в возникновении и развитии рака шейки матки у человека. Эта гипотеза способствовала накоплению новых данных о трансформации вирусом герпеса различных клеточных культур [29, 34], а также исследованию природы и уровня антител, индуцированных вирусом и его антигенами [11, 17].

Актуальность выдвинутой гипотезы побудила и нас к выяснению возможной связи латентной герпетической инфекции с раком шейки матки. Для иммунологических исследований мы использовали как эталонные (американские), так и местные серотипы вируса простого герпеса, выделенные от больных первичным или рецидивирующим герпесом [3, 4]. При этом от больных с герпесом лица были выделены вирусы I серотипа, от больных с герпесом гениталий—II серотипа.

Как известно, иммунологическая дифференциация I и II серотипов вируса герпеса основана на наличии у них типоспецифических антигенов, индуцирующих синтез соответствующих антител. В наших исследованиях антитела к серотипам выявлялись в реакции нейтрализации и тесте пассивной гемагглютинации, которые дали совпадающие результаты. Вируснейтрализующие антитела ко II типу были обнаружены у 40% больных раком шейки матки, 17% здоровых женщин и у 20% больных раком молочной железы [5, 6]. При сопоставлении наших данных с результатами других исследователей обращает на себя внимание сравнительно меньшая распространенность латентной герпетической инфекции, обусловленной серотипом II, у обследованных нами женщин, в то же время антитела к I типу вируса выявлялись у них с высокой частотой (60—70%). Выявленная нами достоверная разница между частотой обнаружения антител ко II типу вируса простого герпеса у больных и у лиц контрольных групп свидетельствует об ассоциации вируса с раком шейки матки.

Для выяснения возможной этиологической роли вируса герпеса II типа представляет интерес сравнительное изучение у больных раком шейки матки и у здоровых степени активности персистирующего вирусного генома по динамике уровня антител к вирусу и вирусиндуцированным антигенам. Данные литературы по этому вопросу довольно разноречивы: по результатам одних исследователей титры антител у больных в начальной и поздних стадиях рака существенно не отличаются от титров, регистрируемых у здоровых [20, 25, 27], согласно другим—титр антител у больных раком шейки матки выше, чем у здоровых, и он возрастает по мере перехода дисплазии в рак и дальнейшего прогресса опухоли [1, 8, 14, 21, 22, 24, 31]. При этом особого внимания заслужи-

вают работы ряда исследователей, выявивших высокую степень корреляции между стадией рака и уровнем антител к неструктурным вирус-индуцированным антигенам.

У обследованных нами больных раком шейки матки уровень гуморального иммунитета не зависел от степени распространения ракового процесса и существенно не превышал уровень антител, выявляемый у лиц контрольных групп. Согласно нашим данным, сочетанная лучевая терапия не влияла на титр антител у больных и не вызывала рецидивов герпетической инфекции, при вирусологическом исследовании нам не удалось выделить вирус герпеса из содержимого гениталий у больных раком в различных стадиях заболевания. Все это дает основание полагать, что развитие опухолевого процесса у больных раком шейки матки, как правило, не сопровождается активацией латентного вируса герпеса.

Как известно, при латентной герпетической инфекции циркулирующие в крови антитела не препятствуют длительной персистенции вируса в клетках. В связи с этим в последние годы все большее внимание уделяется изучению клеточного иммунитета к вирусу герпеса при латентной инфекции [13, 15, 18, 35].

В связи с недостаточной изученностью состояния клеточного иммунитета при раке шейки матки нами исследован клеточный ответ у сероположительных больных раком и у лиц контрольных групп в реакции торможения миграции лейкоцитов. Наличие клеточных реакций выявлено у 46% больных раком и у 39% здоровых женщин, что указывает на способность латентного вируса индуцировать клеточный иммунитет.

При изучении взаимоотношений гуморального и клеточного иммунитета к вирусу у больных раком шейки матки нами выявлена стабильность уровня антител, но снижение клеточного ответа по мере развития ракового процесса. В то время как частота и напряженность гуморального иммунитета у больных раком в начальной и поздней стадиях были приблизительно одинаковыми, число положительных клеточных реакций по мере генерализации процесса уменьшалось и характер их качественно менялся. Аналогичные результаты были получены и при исследовании клеточного противоопухолевого иммунитета. Снижение показателей клеточного иммунитета к вирусному и опухолевому антигенам отражает, по-видимому, развивающуюся иммунодепрессию организма и может иметь прогностическое значение [6].

Одним из немаловажных доказательств возможной онкогенной роли вируса герпеса II серотипа является обнаружение в клетках рака шейки матки вируса, вирусного генома или индуцированных им структурных и неструктурных антигенов с помощью современных молекулярных, вирусологических и иммунологических методик. На наш взгляд, наиболее убедительны данные, доказывающие присутствие в раковых клетках вирусных антигенов [10, 11, 16, 19, 27]. Значительный интерес представляют и сообщения о выделении вируса герпеса II типа из клеток рака шейки матки [2, 8, 12]. Возможность экспрессии вирусного

генома подтверждается экспериментальными данными, согласно которым в условиях *in vitro*, где отсутствуют гормональная и нервная регуляции, антитела и клеточные факторы иммунитета, может произойти активация репрессированного вирусного генома и высвобождение вируса из клетки [11, 12]. В свете этих данных нами исследована возможность выделения вируса герпеса путем сокультивирования полученных из биоптата раковых клеток с клетками чувствительной к вирусу герпеса культуры. При этом лишь у одной (инвазивный рак III стадии) из 41 больной раком был выделен вирус, идентифицированный как вирус герпеса II серотипа [7]. Единственный случай выделения вируса герпеса из клеток рака шейки матки можно рассматривать как результат экспрессии латентного вируса, однако нельзя исключить и возможность экзогенного инфицирования раковых клеток вирусом герпеса.

Итак, рак шейки матки часто развивается у женщин с латентной герпетической инфекцией, обусловленной вирусом II серотипа, онкогенные потенции которого экспериментально доказаны, а наличие геномов в клетках рака шейки матки достаточно обосновано. Однако далеко не все больные раком шейки матки инфицированы вирусом II типа, и в то же время значительный процент женщин, имея антитела к этому вирусу, не болеют раком. По-видимому, вирус герпеса II типа—не единственный причинный фактор рака шейки матки, а скорее кофактор, способный вместе с другими экзогенными и эндогенными агентами вызывать злокачественную трансформацию эпителия шейки матки.

Несмотря на то, что возникновение злокачественных новообразований в настоящее время рассматривается как следствие суммарного и длительного воздействия на организм различных канцерогенных факторов, результаты исследований взаимосвязи вируса герпеса II серотипа с раком шейки матки свидетельствуют об актуальности изучения отдельных причинных факторов рака, в том числе и инфекционных вирусов.

Институт рентгенологии и онкологии им. В. А. Фанарджяна

Поступила 22/1 1981 г.

Լ. Ն. ՄԿՐՏՁՅԱՆ, Լ. Ա. ՔԱՄԱԼՅԱՆ

ՀԱՍԱՐԱԿ ՀԵՐՊԵՍԻ ՎԻՐՈՒՍԸ ԵՎ ԱՐԳԱՆԻԻ ՎՋԻԿԻ ՔԱՂՑԿԵՂԸ

Աշխատանքում վերլուծված են գրականության տվյալները, որոնք խոսում են հասարակ հերպեսի վիրուսի և արգանդի վզիկի քաղցկեղի կապի մասին:

Հերպետիկ լատենտ ինֆեկցիայի իմունոլոգիային նվիրված հեղինակների սեփական հետազոտությունների արդյունքները վկայում են այս ինֆեկցիայի և արգանդի վզիկի քաղցկեղի հաճախակի զուգակցման մասին: Հասարակ հերպեսի վիրուսը կարելի է դիտել որպես արգանդի վզիկի քաղցկեղի զարգացման կոնֆակտորներից մեկը:

HERPES SIMPLEX VIRUS AND CERVICAL CANCER

Literature review on association of herpes virus serotype 2 and cervical cancer is represented in this article. On the basis of published data and the results of our own investigations of latent herpetic infection immunology in patients with cervical cancer and healthy donors it is supposed that herpes simplex virus type 2 appears as one of cocarcinogenic factors in the development of cervical cancer.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Андонов П., Дундарев С. и др. Вопросы онкологии, 1972, 4, стр. 54.
2. Баринский И. Ф., Шуваева А. И. В кн.: Вирусы рака и лейкоза. М., 1979, стр. 35.
3. Камалян Л. А., Мовсесян Э. А. и др. В кн.: Иммунология опухолей. Киев, 1975, стр. 111.
4. Камалян Л. А., Мовсесян Э. А., Чимаритян Ч. С. и др. Ж. exper. и клинич. мед. АН Армянской ССР, 1976, 6, стр. 17.
5. Камалян Л. А., Мовсесян Э. А., Наджарян Н. У. и др. В кн.: III Всесоюзный съезд онкологов. Ташкент, 1979, стр. 132.
6. Камалян Л. А., Махмуриян Т. Д., Мовсесян Э. А. и др. Вопросы онкологии, 1980, 11, стр. 74.
7. Мовсесян Э. А., Камалян Л. А., Махмуриян Т. Д. и др. Ж. exper. и клинич. мед. АН Армянской ССР, 1975, 5, 65.
8. Посева Т. А., Шубладзе А. К., Григорьев В. В. и др. Вопросы вирусологии, 1979, 6, стр. 611.
9. Райчани Ю., Санта Я. Вопросы вирусологии, 1979, 2, стр. 99.
10. Athanasin P., Nastoc E. et al. Rev. roum. med. ser. virol., 1978, 29, 4, 251.
11. Aurellan L. Cancer Res., 1973, 33, 1539.
12. Anrellan L. Cancer Res., 1974, 34, 5, 1126.
13. Centifanto J. M., Zam Z. S. Invest. ophthalm. and visual sci. 1978, 17, 9, 863.
14. Feorino P. M., Palmer E. J. Infect Dis., 1973, 127, 6, 732.
15. Gange R. W., De Balts A. et al. Brit. J. Dermatol., 1975, 93, 5, 539.
16. Goodheart C. R. Cancer Res., 1974, 34, 5, 1136.
17. Hollinshead A., Tarro G. et al. Cancer Res., 1974, 34, 5, 1122.
18. Honen J. Acta pathol. et microbiol. scand., 1979, 87, 2, 151.
19. Ibrahim A. N., Ray M. et al. Proc. Soc. expt. biol. a med., 1976, 152, 343.
20. Kawana T., Joshina K. et al. Gamm, 1974, 65, 5, 439.
21. Lahri B., Elhence B. R. et al. J. obstet. a. Gynecol. India, 1978, 28, 3, 451.
22. Menczer J., Leventon-Kriss S. et al. J. Nat. Cancer Inst., 1975, 55, 1, 3.
23. Nahmlas A. J., Naib L. M. et al. Cancer Res., 1974, 34, 1111.
24. Nahmlas A. J., Josey N. E. et al. Amer. J. epidomiol., 1970, 91, 539.
25. Ory H., Conger B. et al. Obstet. and Gynecol., 1974, 46, 6, 901.
26. Pacsa S., Kummerlander L. et al. Acta microb. acad. sci. Hung., 1977, 24, 1, 56.
27. Peltonen K. Acta obstet. et gynecol. Scand., 1975, 54, 4, 369.
28. Plummer G. J. Inf. Dis., 1973, 128, 3, 345.
29. Portugal T. H. Nature, 1977, 269, 5625, 196.
30. Rapp F., Duff K. Cancer Res., 1973, 33, 6, 1527.
31. Rawls W. E., Adam E. et al. Cancer Res., 1973, 33, 6, 1477.
32. Roizman B. J. Reticuloendothelial Soc., 1974, 15, 4, 312.
33. Royston G., Aurellan L. Proc. Nat. Acad. Sci., 1974, 67, 204.
34. Takahashi M., Jamanishi K. Virology, 1974, 61, 1, 306.
35. Thiry L., Sprecher-Goldberger S. et al. Cancer Res., 1977, 37, 5, 1301.