

**ПОЛІМОРФІЗМ ПРОМОТОРІВ ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ АЛЬФА І БЕТА ПРИ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ**

З метою вивчення поліморфізму промоторних регіонів генів рецепторів естрогенів проаналізовано стан ДНК, виділеної з тканини ендометрія 38 хворих із патологією слизової оболонки матки. Показано, що скринінг експресії генів естрогенових рецепторів і детекція мутацій у промоторній зоні ER-альфа та ER-бета, здійснювані для диференціювання хворих із різним статусом естрогенових рецепторів, дозволяють вносити корективи у лікування пухлин ендометрія.

**Ключові слова:** рак ендометрія, рецептори естрогенів, промотори, поліморфізм.

**ALFA AND BETA ESTROGEN RECEPTORS' PROMOTERS POLIMORPHISM AT ENDOMETRIAL CANCER**

Analysis of DNA state that was received from endometrial tissue of 38 patients with the uterine mucosa pathology was carried out with the aim of polymorphism of promoter zones of the estrogen receptors genes study. It was shown that screening of estrogen receptors genes expression and the detection of mutations in a promoter zone ERa and ERb carrying out for the patients with various state of estrogen receptors differentiating will help to make the correctives in treatment of patients with the endometrial tumors.

**Key words:** endometrial cancer, estrogen receptors, promoters, polymorphism.

УДК 615.214:616.45-001.1/3

О. В. Кучеренко,

Я. В. Рожковський, *д-р мед. наук, проф.***ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА ВІРУСІНДУКОВАНУ ПРОДУКЦІЮ ІНТЕРФЕРОНУ У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ***Одеський державний медичний університет*

Не викликає сумнівів той факт, що захисні реакції організму в умовах тривалої дії стресових факторів, незважаючи на свою неспецифічність, мають індивідуальні особливості, характер яких значною мірою залежить від вікового стану тварин. Оскільки ж імунні реакції залишаються провідними в комплексі адаптивних механізмів, які забезпечують захист організму, вивчення вікових особливостей імунних зрушень на різних етапах формування стрес-синдрому могло б сприяти удосконаленню відомих і впровадженню нових, індивідуалізованих підходів до їх фармакологічної корекції [1; 3–5]. Найбільш суперечливими сьогодні залишаються дані щодо вікових особливостей впливу стресу на імунні реакції в умовах вірусного інфекційного процесу. Це пояснюється, по-перше, дією різних за силою і тривалістю стресових факторів, по-друге, специфікою репродукції конк-

ретного збудника вірусної інфекції, по-третє, віковими особливостями порушення конкретних механізмів протівірусної резистентності в умовах розвитку стрес-реакції [4–8]. Ці обставини були враховані в наших експериментах. Беручи до уваги, що одним із найпотужніших механізмів захисту організму від вірусної інфекції є його здатність відповідати продукцією інтерферону, **метою** нашої роботи стало вивчення особливостей інтерфероноутворення у різних за віком тварин після їх зараження вірусною інфекцією на різних стадіях хронічного стрес-синдрому.

**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проводили на статевозрілих (віком 4 міс) і старих (15 міс) мишах лінії СВА масою 18–20 г. Хронічний стрес у стадії виснаження відтворювали шляхом 4-добової депривації парадоксально-

го сну. Стан протівірусної резистентності організму оцінювали за вірусіндукованим інтерфероноутворенням, яке моделювали шляхом інтраназального зараження тварин сублетальною дозою патогенного штаму вірусу грипу А 3,5 Іg ЕІД<sub>50</sub> (0,2 мл). Відповідна доза вірусу грипу А була визначена серією попередніх дослідів із зараженням піддослідних тварин різними дозами збудника інфекції з наступною реєстрацією загибелі заражених мишей протягом 14 діб. Зараження кожної групи здійснювали після припинення експозиції стресу.  $\alpha$ -Інтерферон у сироватці крові визначали через 2, 4 і 7 діб після інфікування шляхом титрування його протівірусної активності загальноприйнятним методом [2].

**Результати дослідження та їх обговорення**

Встановлено, що в сироватці крові статевозрілих інтактних мишей через 2 доби

після зараження сублетальною дозою вірусу грипу А титр  $\alpha$ -інтерферону становив 1:140, через 4 доби він зменшувався до 1:80, через 7 днів — до 1:40. Протягом двотижневого періоду спостережень летальність становила усього 21,0 %. Зараження сублетальною дозою вірусу грипу А старих мишей також спонукало інтерфероутворення, яке за своєю інтенсивністю у досліджувані після зараження періоди суттєво не відрізнялося від аналогічних показників у статевозрілих інтактних мишей, хіба що через 7 днів після зараження титр  $\alpha$ -інтерферону в старих мишей перевищував у 1,5 разу відповідний показник групи порівняння (таблиця). Водночас, летальність старих мишей від інфекції була вищою — 32,2 %, що вказує на їх меншу резистентність до вірусної інфекції.

Зараження статевозрілих мишей, які зазнали впливу одnodобового стресу, майже не змінювало інтенсивності інтерфероутворення, характерної для інтактно́ї групи, та не позначалося на показнику їхньої смертності. Разом із тим, інфікування старих тварин після одnodобового стресу характеризувалося зменшенням інтенсивності інтерфероутворення порівняно з інтактною групою: через 2 доби після зараження — в 1,38 разу, з четвер-

тої по сьому добу — в 2 рази. Смертність від зараження зростає майже вдвічі і становила 61,4 % порівняно з 32,2 % в інтактній групі. Отже, у старих тварин, на відміну від статевозрілих, експозиція одnodобового стресу зменшує інтенсивність інтерфероутворення у відповідь на зараження сублетальною дозою вірусу грипу А та підвищує їх смертність від інфікування (див. таблицю).

Зараження мишей, яке здійснювалося після дводобового стресу, виявило суттєві вікові розбіжності в характері вірусіндукованого інтерфероутворення. Якщо зараження статевозрілих мишей спричиняло додаткову інтенсифікацію вірусіндукованого інтерфероутворення в усі періоди спостережень та зменшувало летальність інфікованих тварин до 16,2 %, то реакція старих тварин на інфікування мала протилежний характер. Рівень  $\alpha$ -інтерферону в сироватці крові у тварин цієї групи через 2 доби після зараження знижувався до 1:50, через 4 доби — до 1:35, через 7 днів — до 1:20, що більш ніж у 3,5 разу було меншим за аналогічні показники статевозрілих мишей. Таким чином, попередній дводобовий стрес спричиняв додаткове напруження механізмів протівірусної резистентності

статевозрілих мишей, тимчасом як у старих мишей подібні механізми зазнавали пригнічення. Внаслідок цього смертність старих тварин після зараження сублетальною дозою вірусу грипу А збільшувалася до 100 %, що може вказувати на стимулюючий вплив стресу на генералізацію вірусного інфекційного процесу в цій групі.

Інфікування тварин, яке здійснювалося після експозиції тридодобового стресу, встановило виразне пригнічення вірусіндукованого інтерфероутворення у статевозрілих і старих мишей. Однак титри  $\alpha$ -інтерферону в усі періоди після зараження у статевозрілих тварин залишалися майже втричі вищими, ніж у старих. Відрізнялися ці групи і за своєю летальністю: у статевозрілих мишей вона протягом 14 днів після зараження доходила до 84,0 %, тимчасом як 100%-на загибель старих мишей спостерігалася вже протягом перших п'яти днів після їх інфікування.

Найбільш глибокі порушення інтерферонзалежних механізмів протівірусної резистентності нами були встановлені в умовах 4-додової депривації сну, яка, як відомо, відповідає стадії виснаження хронічного стресу [4]. За цих умов післястресове інфікування сублетальною дозою вірусу грипу А статевозрілих мишей характеризувалося вкрай низькими показниками індукції інтерфероутворення. Титр  $\alpha$ -інтерферону в сироватці крові у цієї групи мишей через 2 доби після зараження становив 1:25, через 4 доби — 1:20, що відповідало усього 17,8 та 25,0 % від аналогічних показників інтактно́ї групи. Протягом п'яти днів після зараження всі тварини цієї групи гинули. На відміну від статевозрілих, старі тварини, які зазнали 4-додобового стресу, майже взагалі втрачали здатність відповідати інтерфероутворенням у відповідь на інфікування суб-

Таблиця

**Зміна титрів  $\alpha$ -інтерферону та рівня летальності у мишей, заражених сублетальною дозою вірусу грипу А, на різних етапах стрес-синдрому**

Група тварин		Термін після зараження, днів			Летальність, %
		2	4	7	
Інтактні тварини	Статевозрілі	1:140	1:80	1:40	21,0
	Старі	1:125	1:80	1:60	32,2
Стрес — 1 доба	Статевозрілі	1:150	1:75	1:48	19,6
	Старі	1:90	1:40	1:30	61,4
Стрес — 2 доби	Статевозрілі	1:180	1:120	1:70	16,2
	Старі	1:50	1:35	1:20	100,0
Стрес — 3 доби	Статевозрілі	1:85	1:30	1:25	84,0
	Старі	1:30	1:10	-/-	100,0*
Стрес — 4 доби	Статевозрілі	1:25	1:20	-/-	100,0*
	Старі	1:10	-/-	-/-	100,0**

Примітка. \* — всі тварини загинули через 5 днів після зараження; \*\* — всі тварини загинули через 3 доби після зараження.

летальною дозою вірусу грипу А. В сироватці крові у мишей цієї групи титр інтерферону через 2 доби становив 1:10, тимчасом як у інтактних тварин він дорівнював 1:125. Тому 100%-на загибель тварин рееструвалася вже через 3 доби після їх зараження (див. таблицю). Отже, хронічний 4-добовий стрес призводить до повного виснаження природних інтерферонзалежних механізмів резистентності, сприяючи генералізації вірусної інфекції та переходу сублетальної дози вірусу грипу в летальну. У старих тварин порушення протівірусної резистентності більш глибокі та розвиваються вже на ранніх етапах хронічного стресу.

### Висновки

1. Незважаючи на те, що у статевозрілих і старих інтактних мишей інтенсивність інтерфероноутворення у відповідь на зараження сублетальною дозою вірусу грипу А є приблизно однаковою, летальність від зараження у старих мишей вища.
2. Хронічний стрес на початкових етапах додатково стимулює вірусіндуковане інтерфероноутворення у статевозрілих мишей, підвищуючи

їх резистентність до сублетальної вірусної інфекції, тимчасом як у старих мишей, навпаки, спостерігається пригнічення інтерфероноутворення, починаючи вже з першої доби стресу, тобто стадія резистентності стресу, з характерною для статевозрілих мишей стимуляцією механізмів протівірусного захисту, у старих тварин відсутня.

3. Хронічний 4-добовий стрес призводить до повного виснаження природних інтерферонзалежних механізмів резистентності, сприяючи генералізації вірусної інфекції та переходу сублетальної дози вірусу грипу в летальну. У старих тварин порушення протівірусної резистентності більш глибокі та розвиваються вже на ранніх етапах хронічного стресу. Це вказує на підвищену чутливість підданих стресу старих мишей до вірусної інфекції та необхідність проведення у цієї групи імунопрофілактичних заходів (можливо, із застосуванням індукторів інтерферону) вже на ранніх етапах розвитку стрес-синдрому.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Актуальные проблемы геронтологии* / Под общ. ред. В. Н. Шабалина. — М.: РНИИ геронтологии, 1999. — 254 с.
2. *Павлушина С. В., Орлова Т. В.* Ускоренный метод микротитрования интерферонов по задержке цитотоксического действия вируса везикулярного стоматита // *Вопр. вирусологии.* — 1981. — Т. 26, № 2. — С. 242-245.
3. *Прискорене старіння та шляхи його профілактики: Матеріали 2-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Одеса, 18-19 жовтня 2001 р.* — К., 2001. — 251 с.
4. *Рожковський Я. В.* Патогенетичні механізми порушення імунологічної резистентності організму за умов формування стрес-синдрому та шляхи їх фармакологічної корекції: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Одеса, 2002. — 34 с.
5. *Сатин М. Р., Никитюк Д. Б.* Иммунная система, стресс и иммунодефицит. — М.: АПП «Джангар», 2000. — 184 с.
6. *Duckett S., J. C. de la Torre.* Pathology of the aging human nervous system. — Oxford: Oxford Univ. Press, 2001. — 608 p.
7. *Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in olders adults* / J. K. Kiecolt-Glaser, R. Glaser, S. Gravenstein et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1996. — Vol. 93. — P. 3043-3047.
8. *Stress-induced neuroendocrine modulation of viral pathogenesis and immunity* / J. F. Sheridan, C. Dobbs, J. Jung et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 840. — P. 803-808.

УДК 615.214:616.45-001.1/3

О. В. Кучеренко, Я. В. Рожковський  
ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА ВІРУСІНДУКОВАНУ ПРОДУКЦІЮ ІНТЕРФЕРОНУ У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ

Вивчали особливості інтерфероноутворення у статевозрілих і старих мишей, заражених сублетальною дозою вірусу грипу А на різних етапах формування стрес-синдрому. Встановлено, що хронічний стрес на початкових етапах додатково стимулює вірусіндуковане інтерфероноутворення у статевозрілих мишей, підвищуючи їх резистентність до сублетальної вірусної інфекції, тимчасом як у старих мишей — навпаки, спостерігається пригнічення інтерфероноутворення, починаючи вже з першої доби стресу, тобто стадія резистентності стресу, з характерною для статевозрілих мишей стимуляцією механізмів протівірусного захисту, у старих тварин відсутня. Хронічний 4-добовий стрес призводить до повного виснаження природних інтерферонзалежних механізмів захисту, сприяючи генералізації вірусної інфекції та переходу сублетальної дози вірусу грипу в летальну. У старих тварин ці порушення більш глибокі й розвиваються вже на ранніх етапах хронічного стресу.

**Ключові слова:** хронічний стрес, тварини різного віку, вірусіндуковане інтерфероноутворення, протівірусна резистентність.

UDC 615.214:616.45-001.1/3

О. V. Kucherenko, Ya. V. Rozhkovsky  
THE INFLUENCE OF CHRONIC STRESS ON VIRUS-INDUCED INTERFERON PRODUCTION IN ANIMALS OF DIFFERENT AGE

It was studied interferonogenesis in adult and old mice, infected by sublethal dose of grippe A virus in different stage of stress-syndrome. It was established that chronic stress in early stage stimulated virusinduced interferonogenesis in adult mice and increased its resistance to sublethal viral infection. In old mice we observed depression of interferonogenesis after the first day of experimental old mice didn't demonstrate the resistance stage of stress-syndrome with increasing of antiviral activity. A chronic 4-day stress leads to global depression of antiviral activity and generalization of viral infection, transforms a sublethal dose to a lethal one. Old animals had more expressive changes of antiviral activity at the early stage of a chronic stress-syndrome.

**Key words:** chronic stress, animals of different age, virus-induced interferonogenesis, antiviral resistancy.