

- Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ*. 2014. 348: 1219.
7. Näppä U., Lindqvist O., Rasmussen B.H., Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann. Oncol.* 2011. 22 (11): 2375–80.
 8. Adam H., Hug S., Bosshard G. Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat Care*. 2014 13: 26.
 9. Mehta D.A., Hay J.W. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014. 132 (3): 677–83.
 10. Chissov V.I., Davydova M.I., ed. *Oncology. National leadership*. Moscow, 2008. (in Russian)
 11. Antoneeva I.I., Gening T.P., Abakumova T.V., Arslanova D.R., Gening S.O. Algorithm for the diagnosis of progressive forms of ovarian cancer. *Meditinsky al'manakh*. 2012. 4 (23): 29–31. (in Russian)
 12. Zhang Y., Chen F. Reactive oxygen species (ROS), troublemakers between nuclear factor-B (NF-B) and c-Jun NH2-terminal kinase (JNK). *Cancer Res*. 2004. 64: 1902–5.
 13. Lopez-Lazaro M. A new view of carcinogenesis and an alternative approach to cancer therapy. *Mol. Med.* 2010. 16 (3–4): 144–53.
 14. Lopez-Lazaro M. Excessive superoxide anion generation plays a key role in carcinogenesis. *Int. J. Cancer*. 2007. 120 (6): 3075–83.
 15. Martinovich G.G., Golubeva E.N., Cherenkevich S.N., et al. Redoks-biotekhnologii as a basis for new strategy in antineoplastic Therapies. *Messenger of national academy of Sciences of Belarus. Series of medical sciences*. 2012. 2: 85–103.
 16. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev*. 2002. 82 (1): 47–95.

Received 15.02.15

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:578.825.12]-07:616.153.962.4-78.33

Никитина А.В.¹, Помелова В.Г.¹, Соколова М.В.², Осин Н.С.³, Марданлы С.Г.⁴

ВЫБОР АНТИГЕНОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА G К ЦИТОМЕГАЛОВИРУСУ НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИИ ФОСФАН™

¹ФГУП «ГосНИИ биологического приборостроения» ФМБА России, 125424, г. Москва; ²ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», 125367, г. Москв; ³ЗАО «Иммюноскрин», Москва, 125424, г. Москва; ⁴ЗАО «ЭКОлаб», 142530, Московская обл., г. Электрогорск

Представлены результаты выбора композиции антигенов цитомегаловируса в составе мультиплексного теста на основе технологии ФОСФАН™. При определении иммуноглобулина G (IgG) к этому вирусу лучшие показатели чувствительности зарегистрированы с мозаичным антигеном, содержащим иммунодоминантные последовательности белков pp150, gB, pp28 и pp52; достоверно ниже – с фосфопротееином pp150; самые низкие – с белками gB и pp65. Специфичность составила от 93,5 до 96,8% независимо от вида антигена. Мозаичный антиген обеспечил лучшее соотношение между чувствительностью и специфичностью иммуноанализа и рассматривается в качестве основного компонента иммуночипа для определения IgG к цитомегаловирусу.

Ключевые слова: цитомегаловирус; мультиплексный иммуночиповый анализ на основе технологии ФОСФАН™; мозаичный антиген; рекомбинантные белки pp150, gB, pp65, pp28, pp52.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 36–39.

Nikitina A.V.¹, Pomelova V.G.¹, Sokolova M.V.², Osin N.S.³, Mardarly S.G.⁴

THE SELECTION OF ANTIGENS FOR DETECTING OF IMMUNOGLOBULIN G TO CYTOMEGALOVIRUS ON THE BASIS OF FOSFAN TECHNOLOGY

¹The state research institute of biological instrument engineering of the Federal medical biological agency of Russia, 125424 Moscow, Russia; ²The infectious clinical hospital № 1 of the health department of Moscow, 125367 Moscow, Russia; ³"Immunoscreen", 125424 Moscow, Russia; ⁴"ECOLab", 142530 Elektrogorsk, Moscovskaia oblast, Russia

The results of selection of composition of antigens to cytomegalovirus in the structure of multiplex test on the basis of FOSFAN™ technique are presented. In the process of detection of immunoglobulin G (IgG) to this virus the best indicators of sensitivity were registered with mosaic antigen containing immunodominant sequences of proteins pp150, gB, pp28 and pp52; reliably lower indicators of sensitivity were registered with phosphoprotein pp150; the lowest indicators of sensitivity were registered with proteins gB and pp65. The specificity made up from 93.5% to 96.8% independently of type of antigen. The mosaic antigen ensured the best ratio between sensitivity and specificity of immunoassay and is considered as the main component of immuno chip for detecting IgG to cytomegalovirus.

Keywords: cytomegalovirus; multiplex immuno chip analysis on the basis of FOSFAN™; mosaic antigen; recombinant proteins pp150, gB, pp65, pp28, pp52.

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60 (10): 36–39. (in Russ.)

Для корреспонденции: Никитина Анна Викторовна, an-na-nikitina@ya.ru

For correspondence: *Nikitina A.V.*, an-na-nikitina@ya.ru

Таблица 1

Диагностическая эффективность мультиплексного теста ФОСФАН™ при определении IgG к рекомбинантным антигенам ЦМВ (число положительных (+) и отрицательных (-) результатов обследования 400 сывороток крови)

Антиген ЦМВ	Результат теста ФОСФАН™	Результат ИФА-Medac			ДЧ, % (95% ДИ)	ДС, % (95% ДИ)
		+	-	всего		
Мозаичный	+	206	9	215	96,3 (93,7–98,9)*, **	95,2 (92,1–98,3)
	-	8	177	185		
pp150	+	191	12	203	89,3 (85,1–93,5)*, **	93,5 (89,9–97,1)
	-	23	174	197		
gB	+	78	10	88	36,5 (29,9–43,1)*	94,6 (91,3–97,9)
	-	136	176	312		
pp65	+	37	6	43	17,3 (12,1–22,5)*	96,8 (94,2–99,4)
	-	177	180	357		
Всего...		214	186	400		

Примечание. ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ДИ – доверительный интервал.

*, ** – различия между антигенами ЦМВ по данному показателю достоверны ($p < 0,05$).

Введение. В комплексе методов лабораторной диагностики цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции значительная роль отводится серологическим исследованиям. Их успешное применение зависит от правильного подбора вирусоспецифических антигенов в составе диагностического теста. Чаще всего используют методы иммуноферментного анализа (ИФА) на основе очищенного нативного вируса, которые, однако, не всегда достаточно специфичны [1, 2]. Перспективно применение рекомбинантных и пептидных антигенов ЦМВ [3–5] или их комбинаций [6–8], особенно в формате мультиплексных мультиантигенных тестов [9]. Такой подход позволяет оценить спектр антител при анализе одной и той же пробы сыворотки, повышает чувствительность и специфичность, снижает стоимость и трудоемкость лабораторных исследований.

В работе представлены результаты выбора композиции вирусоспецифических антигенов в составе мультиплексного теста для определения иммуноглобулина G (IgG) к ЦМВ на основе технологии ФОСФАН™ [10]. Исследование проведено с использованием рекомбинантных белков ЦМВ pp65, pp150 и gB и мозаичного антигена, содержащего иммунодоминантные последовательности pp150, gB, pp28 и pp52 [8]. Антитела к этим антигенам регистрируются при ЦМВ-инфекции и у здоровых людей. IgM и IgG к фосфорилированному белку текумента pp150 обнаруживаются у подавляющего большинства пациентов в острой и латентной фазах ЦМВ-инфекции и при реинфекции и имеют тенденцию к длительной персистенции [4, 5, 11]; риск перекрестных реакций с белками других герпесвирусов минимален в связи с отсутствием структурной гомологии. IgG к pp28 и pp52 обнаруживаются у клинически здоровых доноров крови [8] и на поздних сроках активной ЦМВ-инфекции (pp52) [12]. Выявление IgG к гликопротеину gB в крови реконвалесцентов позволяет исключить первичную инфекцию [13, 14]. Антитела (IgM и IgG) к pp65 чаще всего выявляются на ранних сроках острой ЦМВ-инфекции [15, 16].

Цель работы – выбрать композицию вирусоспецифических антигенов для выявления IgG к ЦМВ в формате мультиплексного теста.

Материалы и методы. Исследования проведены в сравнении с результатами определения IgG в коммерческих иммуноферментных тест-системах.

Сыворотки крови пациентов ($n = 400$) и результаты их исследования методом ИФА в тест-системе CMV-IgG-ELISA PKS (Medac, Германия) (далее – ИФА-Medac) любезно предоставлены сотрудниками Инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы. Для оценки чувствительности и специфичности определения IgG к ЦМВ в мультиплексном тесте сыворотки разделены на две группы. Первая группа состояла из 214 проб, положительных по данным ИФА (содержащих анти-ЦМВ IgG), 2-я группа – из 186 проб, отрицательных по результатам ИФА (не содержащих анти-ЦМВ IgG). Все пробы до исследования хранили в виде аликвот при -20°C . Число циклов замораживания и оттаивания не превышало двух.

Выполнение ИФА. Сыворотки крови обеих групп протестированы в отечественной тест-системе ИФА-ЦМВ-IgG (ЗАО «ЭКОлаб», Россия) (далее – ИФА-ЭКОлаб). Учет и анализ результатов проводили в соответствии с инструкцией производителя.

Рекомбинантные антигены. В составе мультиплексного теста использовали рекомбинантные белки gB, pp65, pp150 ЦМВ (ProSpecBio, Израиль) и мозаичный антиген, содержа-

щий иммунодоминантные последовательности белков pp150, pp52, pp28 и gB (ЗАО «ЭКОлаб»).

Выполнение мультиплексного теста. Технология ФОСФАН™ – это твердофазный иммуноанализ, который проводится в лунках стандартных полистироловых микропланшетов (Maxisorb, Nunc, Дания) аналогично ИФА [10]. На дне лунок микропланшета с помощью наноплоттера для контактной печати (ЗАО «Иммуоскрин», Россия) напечатаны микрозоны (диаметром 0,5 мм каждая) с белками gB, pp65, pp150 или с мозаичным антигеном.

Сыворотки крови предварительно разводили 1:100 в 0,01 М фосфатно-солевом буферном растворе; pH 7,4, вносили в лунки микропланшета и инкубировали при комнатной температуре на шейкере в течение 2 ч. Последующие этапы иммуноанализа были аналогичны описанным ранее [17]. В каждой постановке анализа использовали контрольные положительные и отрицательные пробы (ЗАО «ЭКОлаб»), не требующие предварительной подготовки. Результаты регистрировали (после высушивания микропланшетов) на биочип-анализаторе ДИАГЕМ (ЗАО «Иммуоскрин»). Результат считали положительным (антитела выявлены), если значение коэффициента позитивности ($K_{\text{поз}}$) было ≥ 1 .

Стандартная панель сывороток. Для оценки чувствительности и специфичности мультиплексного теста использовали стандартную панель сывороток, содержащих ($n = 20$) и

Таблица 2

Результаты выявления IgG к ЦМВ методом ФОСФАН™ в сыворотках контрольной панели

Антиген ЦМВ	Число положительных проб с IgG	
	абс.	%
Сыворотки, содержащие антитела класса G к ЦМВ ($n = 20$)		
Мозаичный	20	100
pp150	20	100
gB	5	25
pp65	4	20
Сыворотки, не содержащие антитела класса G к ЦМВ ($n = 16$)		
Мозаичный	0	0
pp150	0	0
gB	0	0
pp65	0	0

Динамический диапазон измерений методами ФОСФАН™ и ИФА при определении IgG к ЦМВ в сыворотках крови пациентов

Метод/антиген ЦМВ	Медиана $K_{\text{поз}}$ (95% ДИ) в группах сывороток с высоким (> 10), средним (6–10) или низким (1,1–5,9) содержанием IgG		
	> 10 ($n = 93$) ¹	6–10 ($n = 74$)	< 6 ($n = 47$)
ИФА-ЭКОлаб/лизатный цельновирионный	5,7 (5,5–5,9)* (100) ²	4,3 (4–4,7)* (98,7)	3,5 (3,1–3,9)* (100)
ФОСФАН™/мозаичный	16,9 (15–19)* (100)	12,8 (10–16)* (96)	7,4 (5–10)* (89,4)
ФОСФАН™/pp150	13,3 (10–17)* (97,9)	8,2 (5–11)* (87,8)	5,2 (3–8) (74,5)

Примечание. ¹ Число положительных проб с данным уровнем IgG, измеренным тест-системой ИФА-Medac; ² доля (%) положительных проб, выявляемых сравнимыми методами в каждой группе сывороток.

* Значения медиан $K_{\text{поз}}$ в тесте ФОСФАН™ достоверно выше, чем в ИФА-ЭКОлаб ($p < 0,05$).

не содержащих ($n = 16$) антитела класса G к ЦМВ («Стандарт АТ-G(+/-)ЦМВ», ОСО 42-28-360-01, ЗАО МБС, Россия).

Статистическая обработка результатов. Выявление статистически значимых различий выборок по качественным показателям (сравнение долей) проводили с помощью точного двустороннего критерия Фишера для уровня статистической значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Чувствительность и специфичность выявления анти-ЦМВ IgG в сыворотках крови пациентов методом ФОСФАН™ оценивали в сравнении с данными, полученными тест-системой ИФА-Medac. Чувствительность иммуночипа с мозаичным рекомбинантным антигеном (96%) была достоверно выше ($p < 0,05$), чем с другими антигенами, в том числе pp150 (89%). Самые низкие показатели чувствительности зарегистрированы с gB и pp65. Специфичность составила от 93,5 до 96,8% со всеми антигенами при отсутствии статистически значимых различий (табл. 1). Использование комбинаций из двух или трех антигенов не оказывало значительного влияния на повышение чувствительности, однако существенно снижало специфичность.

Сходные результаты получены при анализе стандартной панели сывороток. Максимальный показатель чувствительности (100%) зарегистрирован с мозаичным антигеном и фосфопротеином pp150; gB и pp65 позволили уловить антитела лишь в 5 (25%) и 4 (20%) сыворотках соответственно. Специфичность составила 100% для всех вариантов ФОСФАН™ (табл. 2).

Таким образом, полученные результаты подтвердили данные о целесообразности применения фосфопротеина pp150 [3, 5], в том числе в составе мозаичного антигена в комбинации с pp28, pp52, gB [8].

При анализе сывороток с высоким, средним или низким содержанием анти-ЦМВ IgG коэффициенты позитивности с мозаичным антигеном или pp150 были достоверно выше значений, полученных в тесте ИФА-ЭКОлаб (табл. 3). Эти данные подтверждают возможность проведения измерений в более широком динамическом диапазоне [10, 17], что является преимуществом люминесцентного метода. Частота выявления положительных проб с обоими рекомбинантными белками, особенно pp150, снижалась при анализе проб с низким содержанием IgG. Такое снижение не наблюдалось в ИФА-ЭКОлаб (см. табл. 3), возможно, вследствие меньшей специфичности (90,3%) этого теста (проанализировано 168 из 186 проб).

Заключение. Применение мозаичного антигена обеспечивает лучшее соотношение между чувствительностью и специфичностью иммуноанализа по сравнению с «сольным» использованием pp150 (и других исследованных антигенов), что позволяет рассматривать мозаичный антиген в качестве основного компонента иммуночипа для определения IgG к ЦМВ.

genesis: an ultrastructural study of the late cytoplasmic phases. *Virology*. 1988; 98: 51–64.

- Vornhagen R. B., Plachter W., Hinderer T. H., The J., Van Zanten L., Matter C. A., Schmidt H. H., Sonneborn, Jahn G. Early serodiagnosis of acute human cytomegalovirus infection by enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant antigens. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 981–6.
- Landini M. P., Ripalti A., Sra K., Pouletty P. Human cytomegalovirus structural proteins: immune reaction against pp150 synthetic peptides. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29 (9): 1868–72.
- Plachter B., Wieczorek L., Scholl B.-C., Ziegelmaier R., Jahn G. Detection of cytomegalovirus antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant polypeptides of the large phosphorylated tegument protein. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30 (1): 201–6.
- Landini M. P., Re M. C., Mirolo G., Baldassarri B., La Placa M. Human immune response to cytomegalovirus structural polypeptides studied by immunoblotting. *J. Med. Virol.* 1985; 17: 303–11.
- Astrid E. G., van de Crommert J. M. G., Servi J. Stevens C., Middeldorp J. M. Molecular Fine-Specificity Analysis of Antibody Responses to Human Cytomegalovirus and Design of Novel Synthetic-Peptide-Based Serodiagnostic Assays. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37 (1): 179–88.
- Landini M. P., Guan M. X., Jahn G., Lindnermaier W., Mach M., Ripalti A., et al. Large-scale screening of human sera with cytomegalovirus recombinant antigens. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28 (6): 1375–9.
- Liu Y, Yu F, Huang H, Han J. Development of Recombinant Antigen Array for Simultaneous Detection of Viral Antibodies. *PLoS ONE*. 2013; 8 (9): 1–9.
- Georgiev V.St., Western K.A., McGowan J.J., Totowa N.J., eds.: Osin N.S., Pomelova V.G. Multi-array immunophosphorescence technology for the detection of pathogens. In: *Frontiers in research. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH. Humana Press*; 2008: 233–40.
- Tandon R., Mocarski E. S. Control of cytoplasmic maturation events by cytomegalovirus tegument protein pp150. *J. Virol.* 2008; 82 (19): 9433–44.
- Ripalti A., Dal Monte P., Boccuni M. C., et al. Prokaryotic expression of a large fragment of the most antigenic cytomegalovirus DNA-binding protein ppUL44 and its reactivity with human antibodies. *J. Virol. Methods*. 1994; 46: 39–50.
- Schoppel K., Kropff B., Schmidt C., Vornhagen R., Mach M. The humoral immune response against human cytomegalovirus is characterized by a delayed synthesis of glycoprotein-specific antibodies. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 533–44.
- Sipewa M. J., Goubau P., Bodéus M. Evaluation of a cytomegalovirus glycoprotein B recombinant enzyme immunoassay to discriminate between a recent and a past infection. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40 (10): 3689–93.
- Ohlin M., Plachter B., Sundqvist V. A., Steenbakkens P. G., Middeldorp J. M., Borreback C. A.. Human antibody reactivity against the lower matrix protein (pp65) produced by cytomegalovirus. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1995; 2: 325–9.
- Van Zanten J., Van der Giessen M., Van Son W. J., The T. H. Antibody responses to human cytomegalovirus-specific polypeptides studied by immunoblotting in relation to viral load during cytomegalovirus infection. *J. Med. Virol.* 1993; 39: 80–7.
- Помелова В.Г., Коренберг Э.И., Осин Н.С., Быченкова Т.А., Бекман Н.И., Канаева Т.А. и др. Применение фосфоресцентных иммуночипов для серологической диагностики иксодовых клещевых боррелиозов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 1: 22–9.

ЛИТЕРАТУРА

- Revello M. G., Percivalle E., Gerna G.. Immunoglobulin M to the membrane of uninfected fibroblasts in primary human cytomegalovirus infections. *Microbiology*. 1986; 9: 127–38.
- Severi B., Landini M. P., Govoni E. Human cytomegalovirus morpho-

REFERENCES

- Revello M. G., Percivalle E., Gerna G.. Immunoglobulin M to the membrane of uninfected fibroblasts in primary human cytomegalovirus infections. *Microbiology*. 1986; 9: 127–38.
- Severi B., Landini M. P., Govoni E. Human cytomegalovirus

- morphogenesis: an ultrastructural study of the late cytoplasmic phases. *Virology*. 1988; 98: 51–64.
3. Vornhagen R. B., Plachter W., Hinderer T. H., The J., Van Zanten L., Matter C. A., Schmidt H. H., Sonneborn, Jahn G. Early serodiagnosis of acute human cytomegalovirus infection by enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant antigens. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 981–6.
 4. Landini M. P., Ripalti A., Sra K., Pouletty P. Human cytomegalovirus structural proteins: immune reaction against pp150 synthetic peptides. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29 (9): 1868–72.
 5. Plachter B., Wiczorek L., Scholl B.-C., Ziegelmaier R., Jahn G. Detection of cytomegalovirus antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant polypeptides of the large phosphorylated tegument protein. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30 (1): 201–6.
 6. Landini M. P., Re M. C., Mirolo G., Baldassarri B., La Placa M. Human immune response to cytomegalovirus structural polypeptides studied by immunoblotting. *J. Med. Virol.* 1985; 17: 303–11.
 7. Astrid E. G., van de Crommert J. M. G., Servi J. Stevens C., Middeldorp J. M. Molecular Fine-Specificity Analysis of Antibody Responses to Human Cytomegalovirus and Design of Novel Synthetic-Peptide-Based Serodiagnostic Assays. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37 (1): 179–88.
 8. Landini M. P., Guan M. X., Jahn G., Lindermaier W., Mach M., Ripalti A. et al. Large-scale screening of human sera with cytomegalovirus recombinant antigens. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28 (6): 1375–9.
 9. Liu Y, Yu F, Huang H, Han J. Development of Recombinant Antigen Array for Simultaneous Detection of Viral Antibodies. *PLoS ONE*. 2013; 8 (9): 1–9.
 10. Georgiev V.St., Western K.A., McGowan J.J., Totowa N.J., eds.: Osin N.S., Pomelova V.G. Multi-array immunophosphorescence technology for the detection of pathogens. In: *Frontiers in research*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH. Humana Press; 2008: 233–40.
 11. Tandon R., Mocarski E. S. Control of cytoplasmic maturation events by cytomegalovirus tegument protein pp150. *J. Virol.* 2008; 82 (19): 9433–44.
 12. Ripalti A., Dal Monte P., Bocconi M. C., et al. Prokaryotic expression of a large fragment of the most antigenic cytomegalovirus DNA-binding protein ppUL44 and its reactivity with human antibodies. *J. Virol. Methods*. 1994; 46: 39–50.
 13. Schoppel K., Kropff B., Schmidt C., Vornhagen R., Mach M. The humoral immune response against human cytomegalovirus is characterized by a delayed synthesis of glycoprotein-specific antibodies. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 533–44.
 14. Sipewa M. J., Goubau P., Bodéus M. Evaluation of a cytomegalovirus glycoprotein B recombinant enzyme immunoassay to discriminate between a recent and a past infection. *J. Clin. Microbiol.* 2002, 40 (10): 3689–93.
 15. Ohlin M., Plachter B., Sundqvist V. A., Steenbakkens P. G., Middeldorp J. M., Borreback C. A.. Human antibody reactivity against the lower matrix protein (pp65) produced by cytomegalovirus. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1995; 2: 325–9.
 16. Van Zanten J., Van der Giessen M., Van Son W. J., The T. H. Antibody responses to human cytomegalovirus-specific polypeptides studied by immunoblotting in relation to viral load during cytomegalovirus infection. *J. Med. Virol.* 1993; 39: 80–7.
 17. Pomelova V.G., Korenberg E.I., Osin N.S., Bychenkova T.A., Bekman N.I., Kanaeva T.A. i dr. Primenenie fosforescentnykh immunochipov dlya serologicheskoy diagnostiki ikosodovykh kleshhevyyh borreliozov. *J. epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2010; 1: 22–9.

Поступила 09.04.15

Received 09.04.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.396-039.41-078.33

Юрьев С.Ю.^{1,2}, Попова И.С.², Мустафина Л.Р.^{1,3}, Законова И.А.¹, Сазонов А.Э.¹, Полетаев А.Б.⁴

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНЫХ И ЛОКАЛЬНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, 2;
²ООО «Центр перинатального здоровья», 634029, г. Томск; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии», 634063, г. Томск; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», 125315, г. Москва

Цель исследования – оценка клинической информативности исследований иммунологических параметров структурных и функциональных элементов эндометрия в комплексе с профилем эмбриотропных аутоиммунных антител при невынашивании беременности.

Исследовали 19 женщин репродуктивного возраста с эпизодами невынашивания в I триместре, которых обследовали на наследственные тромбофилии и профили иммунореактивности естественных регуляторных аутоантител (ЭЛИ-П-Комплекс). Биоптаты эндометрия подвергали гистологическому и иммуногистохимическому (ИГХ) (CD16, CD56, CD68, CD138, эстрогеновые и прогестероновые рецепторы) исследованиям.

У женщин с невынашиванием выявлены поликлональная иммуносупрессия, повышение уровня эмбриотоксических аутоантител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, инсулину, тиреоглобулину. При ИГХ-исследовании обнаружены выраженное снижение количества прогестероновых рецепторов стромальных элементов эндометрия после спонтанного аборта, активация киллерной активности децидуальных лимфоцитов при привычном невынашивании беременности. Установлена положительная зависимость между экспрессией прогестероновых рецепторов в железистых клетках эндометрия и уровнем антиспермальных антител в сыворотке крови; между экспрессией прогестероновых рецепторов в строме и уровнем антител к хорионическому гонадотропину человека; между экспрессией рецепторов эстрогенов в строме и уровнем антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина.

Полученные данные позволяют утверждать, что оценка уровня регуляторных аутоантител информативна при обследовании женщины после эпизода невынашивания. Продукция антител имеет прямые взаимосвязи с патологическими процессами в эндометрии и может быть одним из критериев завершенности предгравидарной подготовки.

Ключевые слова: невынашивание беременности; предгравидарная подготовка; аутоантитела; ЭЛИ-П-Комплекс; рецепторы эндометрия.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 39–45.

Для корреспонденции: Юрьев Сергей Юрьевич, sergeiyuriev@gmail.com

For correspondence: Yuriev S.Yu., sergeiyuriev@gmail.com