

- 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

Yuriev S.Yu.^{1,2}, Popova I.S.², Mustafina L.R.^{1,3}, Zakonova I.A.¹, Sazonov A.E.¹, Poletaev A.B.⁴

THE CHARACTERISTICS OF SYSTEMIC AND LOCAL IMMUNE REACTIONS UNDER HABITUAL NON-CARRYING OF PREGNANCY

¹ The Siberian state medical university of Minzdrav of Russia, 634050 Tomsk, Russia; ² "The center of perinatal health", 634029

The study was carried out to evaluate clinical informativeness of studies of immunological parameters of structural and functional elements of endometrium in complex with profile of embriotropic autoimmune antibodies under non-carrying of pregnancy. The sampling consisted of 19 women of reproductive age with episodes of non-carrying in first semester. They were examined for inherited thrombophilia and profiles of immune reactivity of natural regulatory auto-antibodies (ELI-P-Complex). The biopsy material of endometrium was subjected to histological and immune histochemical (CD16, CD56, CD68, CB138, estrogen and progesterone receptors) analyses.

In women with non-carrying of pregnancy polyclonal immunosuppression, increased level of embriotoxic auto antibodies to Fc-fragment of immunoglobulin, insulin and thyroglobulin are detected. The immune histochemical analysis established expressed decreasing of amount of progesterone receptors of stromal elements of endometrium after spontaneous abortion. The activation of killer activity of decidual lymphocytes under habitual non-carrying of pregnancy was detected too. The positive dependency was established between: expression of progesterone receptors in glandular cells of endometrium and level of anti-spermatid antibodies in blood serum; expression of progesterone receptors in stroma and level of antibodies to human chorial gonadotropin; expression of receptors of estrogens in stroma and level of antibodies to Fc-fragment of immunoglobulines.

The study data permits affirming that evaluation of level of regulatory auto-antibodies is informative at examination of woman after episode of non-carrying of pregnancy. The production of antibodies has direct relationship with pathological processes in endometrium and it can be one of criteria of completeness of pre-conceptional preparation.

Key words: non-carrying of pregnancy; pre-conceptional preparation; auto antibodies; ELI-P-Complex; receptors of endometrium

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (10): 39–45. (in Russ.)*

Введение. Потеря беременности в I триместре всегда оставляет след в состоянии организма женщины: в ее гормональном статусе, иммунной системе, морфологическом и функциональном состоянии эндометрия. Насколько глубок и критичен для последующей репродукции будет этот след, зависит как от механизма потери беременности, так и от индивидуальных особенностей организма. Известно, что последствия аборта значительно различаются в зависимости от способа его производства. Хирургический аборт в большей степени угнетает стероидогенез в яичниках, что увеличивает количество поздних послеабортных осложнений в шесть раз (до 20%). Вероятность развития хронического эндометрита составляет около 30% как для хирургических, так и для медикаментозных методов [1].

Самопроизвольное прерывание беременности часто индуцируется предсуществующим воспалительным процессом в эндометрии и в соответствии с аксиомой FIGO (2006) всегда оставляет за собой хронический эндометрит. Любое воспаление характеризуется вторичной активацией аутоиммунных реакций [2], что в ситуациях эндометрита часто сопровождается гиперпродукцией аутоантител к коллагену, ДНК, хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) и инсулину, изменением численности больших гранулярных лимфоцитов [3] и коррелирует с морфологическими маркерами эндометрита, сниженной продукцией стероидных гормонов, высоким индексом резистентности кровотока в яичниковых артериях. Локальные изменения эндометрия наблюдаются также в случаях самопроизвольного прерывания беременности, обусловленного близостью супругов по наборам HLA. В этих случаях также происходит избыточное накопление децидуальных лимфоцитов, макрофагов с признаками активного протеолиза и цитолиз больших групп децидуальных клеток в маточно-плацентарной области [4].

Нарушения трансформации эндометрия, в том числе после эпизода прерывания беременности, названы в последнем консенсусе Всемирной организации здравоохранения по прекоцепционной помощи одним из наиболее значимых этиологических факторов перинатальной заболеваемости и смертности. Какие методы оптимальны (клинически информативны и достаточны) для анализа функционального состояния эндометрия? Современный уровень позволяет провести описание десятков параметров. Так, при описании щеточной каймы эпителия можно оценивать состояние гликокаликса, молекул адгезии, рецепторов к цитокинам, системы каль-

циевого транспорта, для железистого эпителия – хемокинов, ростовых факторов и нутриентов, для децидуализированной стромы – простагландинов и протеаз, для экстрацеллюлярного матрикса – гиалуроновой кислоты и коллагенов [5]. Информация по этим и другим параметрам имеет значительную научную ценность, но ее получение едва ли осуществимо в рутинной перинатальной практике. В этой связи были предложены различные упрощенные алгоритмы предгравидарного мониторинга. Например, в рекомендациях CDC (2014) предлагается по индивидуальным показаниям ограничиться ультразвуковым сканированием при поиске миомы матки либо выполнить гистероскопию [6].

Цель исследования – попытка комплексной оценки клинической информативности ряда иммунных параметров на системном и локальном (эндометрий) уровнях при невынашивании беременности.

Материалы и методы. В исследование вошли 19 женщин в возрасте от 25 до 44 лет (средний возраст составил 32 года). Критериями включения являлись наличие эпизода невынашивания в I триместре беременности, информированное согласие на обследование. Для 3 женщин это была первая беременность, 7 пациенток имели в анамнезе роды, 8 – один или два аборта. У 9 обследованных невынашивание было зарегистрировано впервые, 10 женщин ранее перенесли одну и более потерю беременности в I триместре. Внематочная беременность ранее отмечалась у 1 пациентки.

Критериями исключения из исследования были наличие прогрессирующей беременности, миомы матки, опухолей яичника, подтвержденных с помощью ультразвукового исследования, обнаружение возбудителей венерических заболеваний, обострения или декомпенсации хронической патологии внутренних органов, аутоиммунных, аллергических и психических болезней.

В анамнезе пять женщин проходили лечение урогенитальных воспалительных заболеваний, вызванных *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes simplex type II*. Контрольное исследование зарегистрировало реконвалесценцию. На момент наступления беременности клинических проявлений инфекционного заболевания не имелось. Соматическая патология была представлена заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и холецистит), легких (хронический бронхит) и начальными стадиями гипертонической болезни.

Обследование на наследственные тромбофилии выявило

у шести пациенток гетерозиготное носительство мутации *MTHFR*, у одной женщины – гомозиготное носительство мутации *PAI-1* и у одной – гетерозиготное носительство мутации *FVLeiden*.

Гинекологическая патология в анамнезе была представлена нарушениями менструального цикла и хроническим сальпингоофоритом. На момент обследования обострения заболеваний урогенитальной сферы не отмечалось.

Из выборки исключались женщины, сообщившие о самолечении какими-либо местными или системными препаратами.

Профили иммунореактивности естественных регуляторных аутоантител, наиболее информативно отражающие количественные изменения (содержание/аффинность) их отдельных вариантов [7, 8], оценивали в сыворотке крови с помощью тест-набора ЭЛИ-П-Комплекс («Иммункулус», Россия) согласно инструкции производителя. При этом с помощью твердофазного иммуноферментного анализа определяли изменения аутоантител класса IgG, взаимодействующих со следующими 12 антигенами: ХГЧ, двуспиральной ДНК (дсДНК), β -2-гликопротеином I, Fc-фрагментом иммуноглобулина (ревматоидный фактор), коллагеном, белком S100, антигеном мембран тромбоцитов (TrM-03), антигеном эндотелия сосудов (ANCA), инсулином, тиреоглобулином, специфическим антигеном мембран клеток почек (KiM-05), а также мембранным антигеном сперматозоидов (SPR-06) (антиспермальных антител) [9]. В зависимости от амплитуды пиков индивидуальных аутоантител разной антигенной специфичности их иммунореактивность оценивали как нормальную при амплитуде пика, не выходящей за физиологические допустимые пределы (от -20 до $+10\%$ от среднего индивидуального уровня иммунореактивности), сниженную (ниже -20%) или повышенную (свыше $+10\%$). Кроме того, анализировали индивидуальные уровни средней иммунореактивности (СИР), что позволяло оценить общий уровень активности иммунной системы каждой женщины: при сравнении индивидуального уровня СИР женщины со средним популяционным пациенток относили к нормо-, гипо- или гиперреактивным.

Прерывание беременности у всех женщин происходило самопроизвольно, без стимуляции функции яичников и применения вспомогательных репродуктивных технологий. При обращении в гинекологическое отделение по поводу самопроизвольного аборта в ходу, замершей беременности всем женщинам было проведено *abrasio cavi uteri* с последующим гистологическим исследованием материала. После опорожнения матки применяли утеротонические препараты, антибактериальную терапию цефалоспоридами в течение 5–7 дней, метронидазол.

Для гистологического исследования полученный биологический материал фиксировали в 10% забуференном растворе нейтрального формалина и по общепринятой методике заливали в парафин. После приготовления срезов (толщиной 4–6 мкм) их окрашивали гематоксилином и эозином, а также проводили иммуногистохимическое окрашивание с использованием поликлональных антител к рецепторам эстрогена (ER), прогестерона (PR) и поверхностным антигенам CD16, CD56, CD68, CD138 с помощью набора EnVision Detection System (Dako Cytomation, Дания) согласно инструкции производителя. Ядра докрашивали гематоксилином Майера. Полуколичественную оценку клеток стромы и желез эндометрия, иммунопозитивных по ER и PR, проводили при помощи гистосчета (HistoScore), согласно которому 0–10 баллов соответствовали отрицательному результату, 10–100 – слабоположительному, 100–300 – положительному [10]. Для оценки экспрессии CD16, CD56, CD68 и CD138 подсчитывали количество иммунопозитивных клеток в пяти независимых полях зрения. Подсчет и просмотр микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axiostar plus (Германия).

Анализ профилей аутоантител и морфологическое исследование эндометрия проводили в ходе предгравидарной

подготовки, в среднем через год после предшествующего эпизода невынашивания. Как правило, оба исследования осуществляли одновременно. Учитывая индивидуальные особенности менструального цикла женщин, забор материала производили на 18–19-й день от начала менструации, что соответствовало «окну имплантации».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Анализ полученных данных осуществляли методами описательной статистики с вычислением медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q_1 – Q_3). Для оценки различий применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, за достоверные принимали различия при $p < 0,05$; при $0,055 < p < 0,060$ предполагали наличие тенденции к изменениям. Корреляционный анализ проводили при помощи ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Учитывая отсутствие в описанной выборке различий по возрасту, паритету, соматической и гинекологической заболеваемости, наследственной предрасположенности между женщинами с единичным и привычным невынашиванием, в данных подгруппах с помощью критерия Манна–Уитни для независимых выборок проверяли гипотезу сопряженности изменений наработки аутоантител и иммуноморфологической картины эндометрия. Специфичности распределения признаков не было найдено, что позволило анализировать взаимосвязь системных и локальных иммунных нарушений без учета количества эпизодов потери беременности.

При анализе возможной зависимости иммуноморфологических показателей эндометрия от дня менструального цикла значимой корреляции обнаружено не было, что подтверждало адекватность забора материала и возможность сравнительного анализа полученных данных.

Анализ уровня индивидуальной СИР показал снижение ее значений у женщин с невынашиванием в 88% случаев, что свидетельствовало о поликлональной иммуносупрессии. Подобная ситуация типична для сезонных авитаминозов, определенных стадий адаптации, латентных внутриклеточных инфекций, хронических интоксикаций и системных иммунодефицитов другого происхождения. Снижение СИР свидетельствует о заметном снижении клиренса организма от потенциально вредных продуктов эндогенного и экзогенного происхождения [11], т.е. о хронической интоксикации, часто практически незаметной (субклинической) для организма взрослой женщины и нередко фатальной для эмбриона и плода.

Для многих женщин, страдающих невынашиванием, типичным было патологическое повышение пиков аутоантител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (39%), инсулину (44%), тиреоглобулину (55%), белку S100 (39%). Избыточная продукция этих аутоантител оказывает эмбриотоксические и эмбриоцидные эффекты и является одним из наиболее часто встречающихся факторов риска невынашивания/остановки развития беременности. Часто у женщин с невынашиванием отмечалась аномально низкая иммунореактивность аутоантител («проваль» в профилях ниже -20% от СИР) к дсДНК (39%) и TrM-03 (55%). Появление отрицательных значений аутоантител свидетельствует о нарушении метаболических и детоксикационных возможностей организма [11]. Закономерности в колебаниях иммунореактивности других аутоантител выявить не удалось, что, возможно, было связано с недостаточностью выборки.

Клиническое соответствие дня менструального цикла «окну имплантации» у всех исследованных пациенток характеризовалось сходной морфологической картиной. Так, при гистологическом исследовании эндометрия железы имели несколько расширенные просветы и складчатые стенки, были выстланы столбчатым эпителием. Ядра железистых клеток располагались на разных уровнях, в некоторых клетках отеснялись субнуклеарными вакуолями в апикальные отделы. Строма эндометрия выглядела рыхлой, спиральные арте-

Таблица 1

Выраженность экспрессии ER и PR в эндометрии женщин с невынашиванием беременности, баллы HistoScore (Me (Q₁-Q₃))

Экспрессия рецепторов в эндометрии	Один эпизод невынашивания (n = 9)	Привычное невынашивание (n = 10)
ER в строме	56 (16–104)	51 (34–110)
ER в эпителии желез	67 (0–98)	84 (59–116)
PR в строме	84 (64–93)*	127 (95–178)*
PR в эпителии желез	144 (92–183)	166 (121–208)

Примечание. * – статистически значимые различия между группами (p < 0,05).

рии определялись в виде одного–двух поперечных сечений сосуда. Наряду с типичными циклическими изменениями в эндометрии выявлялись признаки хронического воспалительного процесса: очаговая или диффузная лимфоноцитарная и/или лимфоплазмозитарная инфильтрация, мелкие или довольно крупные очаги склероза. В случае выраженных склеротических изменений стромы наблюдалась деформация контуров желез.

Имуногистохимическое исследование экспрессии ER и PR на клетках эндометрия выявило заметные изменения у женщин с невынашиванием (табл. 1).

Показатели экспрессии ER в исследованных группах значимо не различались и согласно HistoScore соответствовали слабopоложительному результату как в строме, так и в железистых клетках. Экспрессия PR характеризовалась более высокими значениями в эпителии желез, однако в строме эндометрия у пациенток с одним эпизодом невынашивания беременности показатель экспрессии PR соответствовал слабopоложительному результату и был достоверно ниже такового у женщин с привычным невынашиванием.

Оценка экспрессии поверхностных маркеров иммунокомпетентных клеток в эндометрии не выявила значимых различий между группами, однако отмечалась тенденция к увеличению количества CD16-позитивных клеток (моноциты/макрофаги и НК-клетки) в группе пациенток с привычным невынашиванием (табл. 2).

У всех пациенток с невынашиванием беременности была выявлена положительная зависимость между экспрессией PR в железистых клетках эндометрия и уровнем антиспермальных антител в сыворотке крови (r = 0,608; p = 0,006), а также между экспрессией PR и уровнем антител к ХГЧ (r = 0,470; p = 0,042). Сильная положительная корреляция отмечена между экспрессией ER в строме и уровнем антител к Fc-фрагменту иммуноглобулинов (r = 0,655; p = 0,002). Сильная отрицательная корреляция обнаружена между экспрессией ER в строме и уровнем антител к тиреоглобулину (r = -0,570; p = 0,011).

В настоящее время происходит становление новых взглядов на биологическое предназначение иммунной системы, на ее участие в регуляции физиологических функций, на естественный (физиологический) аутоиммунитет [2, 12–14].

Таблица 2

Выраженность экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток в эндометрии женщин с невынашиванием беременности, число клеток в поле зрения (Me (Q₁-Q₃))

Маркерный антиген	Один эпизод невынашивания (n = 9)	Привычное невынашивание (n = 10)
CD16	10,36 (7,54–19,78)	23,08 (14,13–23,55)
CD56	3,77 (0,94–3,77)	7,54 (1,88–11,30)
CD68	9,42 (4,71–11,30)	8,01 (4,71–9,42)
CD138	0,00	0,00

Согласно некоторым представлениям, в частности А. Tauber [13], любые физиологические аутоиммунные реакции отличаются от патологических лишь степенью выраженности. В этой связи представляется целесообразным постепенно переходить от излишне упрощенной (обнаружены такие-то аутоантитела, следовательно, выявлена патологическая составляющая процесса), механистической трактовки некоторых аутоиммунных феноменов к более диалектической (аутоантитела есть всегда и у всех, здоровых и больных, а изменения в их составе отражают динамические изменения в организме).

Выявленные в нашей работе типовые изменения в профилях сывороточной иммунореактивности ряда аутоантител у женщин, страдающих невынашиванием беременности, являются еще одним подтверждением зависимости течения гестационного процесса от состояния иммунной системы женщины. О чем же говорят полученные данные? В первую очередь обратим внимание, что у девяти из десяти обследованных нами женщин с невынашиванием обнаруживается общее снижение активности иммунной системы (иммуносупрессия, иммунодефицит). Уже сам по себе этот факт заставляет усомниться в том, что патологическая активация тех или иных иммунных механизмов лежит в основе многих случаев невынашивания. Скорее он указывает на необходимость эффективно (т.е. нормально) функционирующей иммунной системы для развития гестационного процесса. В этой связи напомним, что одной из главных гомеостатических функций иммунной системы является клиренс организма от эндогенных и (в меньшей степени) экзогенных вредных и токсических продуктов, а ее недостаточная работоспособность (иммуносупрессия) приводит к прогрессивному накоплению вредных продуктов и аутоинтоксикации [11]. При беременности мать и плод представляют собой (квази)единый, хотя и временно, суперорганизм, гомеостаз которого поддерживается материнской иммунной системой [9]. Понятно, что в этих условиях функциональная недостаточность иммунной системы будет в первую очередь сказываться на наименее стойком компоненте системы мать–плод и зачастую вести к прерыванию беременности [9]. Это не отвергает и иных механизмов невынашивания, в том числе зависящих от патологической активации аутоиммунитета (нередко повторные выкидыши являются первыми проявлениями системного аутоиммунного заболевания [15]). Вопрос заключается в частоте встречаемости. И, судя по нашим данным, патологическая иммуносупрессия при невынашивании по частоте встречаемости явно превалирует над патологической иммуноактивацией (по крайней мере как 9:1).

При анализе профилей сывороточной иммунореактивности, обусловленной изменениями в парциальном содержании и/или аффинности определенных аутоантител [11], у пациенток с невынашиванием также был выявлен ряд интересных закономерностей. Подчеркнем, что в нормальных (физиологических) условиях иммунная система функционирует не автономно, но исключительно в соответствии с текущими запросами организма [16]. В частности, повышение продукции и сывороточного содержания аутоантител почти всегда является вторичным феноменом, индуцируемым повышением продукции и внеклеточного содержания соответствующих антигенов [2]. В этой связи стойкое повышение антител к коллагену у обследованных нами женщин является не случайным, а отражает наличие воспалительного процесса (подтвержденный эндометрит), для которого типична повышенная экспрессия коллагенов [3]. Высокий уровень антител к инсулину может отражать степень воспалительной реакции сосудов в пораженном органе. Связь уровня инсулина и сосудистого воспаления описана Р. Dandona и соавт. [17]. Известно, что резистентность к инсулину у женщин с привычным невынашиванием связана с низкими уровнями прогестерона и ХГЧ [18]. Проведенный корреляционный анализ позволил установить выраженную зависимость между изменениями профилей аутоантител и экспрессией мембранных рецепторов гормонов на клетках эндометрия.

Повышенная продукция антиспермальных антител характерна для хронического эндометрита [11], особенно при наличии таких специфических внутриклеточных возбудителей, как *Chlamydia trachomatis* [19]. Интересно, что повышение антиспермальных антител в сыворотке крови сочеталось со снижением экспрессии PR в эпителии железистых клеток эндометрия у всех пациенток с невынашиванием беременности. Представляется, что эти оба, по-видимому, самостоятельных процесса, могли оказаться сопряженными с внутриматочным воспалительным процессом. Механизм изменения рецептивности клеток на фоне воспаления опосредован множеством факторов, в первую очередь синтезом цитокинов и ядерным фактором транскрипции. В частности, показано, как внутриматочный воспалительный процесс приводит к «функциональной прогестероновой недостаточности» в контексте блокады экспрессии генов PR [20].

Обнаружена сильная корреляционная связь между повышением антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (ревматоидный фактор, маркер хронического воспалительного процесса) и снижением экспрессии ER в строме эндометрия, также свидетельствующая о хроническом воспалительном процессе. Отметим, что персистенция системного воспалительного ответа после выкидыша доказывается многими фактами. В частности, в исследовании K. Vaghei и соавт. [21] показано, что уровень депрессии у женщин после выкидыша коррелирует с содержанием антител к дсДНК и Fc-фрагменту иммуноглобулина, но не зависит от 4 социально-демографических параметров и 18 параметров образа жизни, связанных со здоровьем. Связь между системным воспалением и эстрогенной насыщенностью известна. Ревматоидный процесс зачастую снижает активность в начале беременности. Изучен механизм конкуренции ER и NF-κB [22].

Отрицательная корреляционная зависимость уровня антител к тиреоглобулину и экспрессии ER в эндометрии, выявленная в нашем исследовании, возможно, является свидетельством регионального дефицита йода в Западной Сибири. Хронический недостаток йода приводит к значительной распространенности субклинических и клинических форм гипотиреоза в популяции, что нарушает продукцию и рецепцию половых стероидов и нередко является основой формирования бесплодия, невынашивания беременности, рецидивирующей гиперплазии эндометрия [23].

Особое внимание привлекает выявленная нами корреляция экспрессии PR в строме эндометрия и антител к ХГЧ. Возможное участие антител к ХГЧ в патогенезе потери беременности обсуждается давно. Повышенный уровень антител обнаруживается более чем у 25% пациенток с привычным невынашиванием [24]. В то же время имеется много противоречивых мнений на сей счет. В более ранних работах T. Iwai и соавт. [25] было указано, что экспрессия PR в клетках гранулезы регулируется не прогестероном, а уровнем ХГЧ. Позднее, исследуя влияние ХГЧ на экспрессию PR желтого тела яичника, авторы не обнаружили торможения регрессии рецепторного аппарата при введении гонадотропина (вне зависимости от наличия или отсутствия экзогенного прогестерона) [26]. Также спорной остается взаимосвязь ХГЧ и другой изоформы PR – PR-β, экспрессированного в ткани молочной железы. Найденная количественная зависимость не отразилась на функциональных характеристиках – динамике опухолевого роста и т.д. [27].

По сути, найденная нами зависимость между экспрессией PR в строме эндометрия и уровнем антител к ХГЧ отражает патогенез анти-ХГЧ-синдрома. Известно, что эффект применения анти-ХГЧ-вакцины для контрацепции был подобен эффекту мифепристона и других аналогов RU-486 [28]. Изменение уровня эндорфинов у женщин с привычным невынашиванием связано с уровнем ХГЧ и ассоциированного с беременностью протеина А сыворотки крови, но не коррелирует с уровнем прогестерона. Возможно, ХГЧ может не только стимулировать продукцию, но и нарушать рецепцию прогестерона [29].

Основные позиции гормональной регуляции «рецепторного поля» эндометрия изучены. Показано, что в динамике нормального менструального цикла содержание в эндометрии ER и PR претерпевает закономерные колебания, синхронные с изменением концентрации E2 и прогестерона в общем и маточном кровотоке. Наиболее значимыми маркерами рецепторных нарушений названы снижение уровня PR и ER в сочетании с соотношением PR/ER < 2 и гиперэкспрессия ER в строме и железах в секреторную фазу менструального цикла [30]. Экспериментально доказано, что эстрогены стимулируют образование PR, а прогестерон, напротив, снижает экспрессию ER и PR. В то же время следует понимать, что регуляция продукции и рецепции стероидных гормонов весьма сложна и изучена далеко не полностью.

Практическая репродуктивная медицина, имея в распоряжении ограниченное количество терапевтических подходов (по сути, профилактика невынашивания сводится к заместительной терапии одной из форм прогестерона), нуждается в интегральной оценке потенциальной эффективности лечебных стратегий. Мы полагаем, что углубленное изучение корреляций между клиническими ситуациями и иммунохимическими параметрами (в первую очередь закономерными сдвигами в содержании аутоантител) может стать таким инструментом интегральной оценки.

Оправданно ли столь тщательное обследование пациенток после первого выкидыша на раннем сроке или данные исследования нужны только при привычном невынашивании? Логично деление когорты женщин с повторяющимися спонтанными абортными на две части: у первой причиной последующих эпизодов невынашивания был тот же фактор, что и для первого выкидыша, у второй – первый эпизод был «случайным», но запустил «порочный круг» привычного невынашивания. По нашему мнению, данное деление доказывает необходимость тщательного обследования уже после первого эпизода. В первом случае мы раньше начнем патогенетическое лечение, во втором – предотвратим формирование «порочного круга».

Заключение. Ограниченное число наблюдений не позволило нам в ходе данного исследования в полном объеме продемонстрировать прогностическую ценность метода ЭЛИ-Р-Комплекс и его отдельных параметров в планировании реабилитации женщин с невынашиванием беременности. Тем не менее полученные данные позволяют утверждать, что оценка степени нарушений врожденного и адаптивного иммунитета будет весьма информативной и полезной уже на первом этапе обследования женщины после эпизода невынашивания. Не менее важно исследование количественных характеристик аутоантител и для контроля эффективности предгравидарной подготовки. Экстраполируя количественные характеристики сывороточных антител на функцию иммунцитов и рецепторов эндометрия, по-видимому, можно будет эффективно оценивать течение, ремиссию и полное завершение внутриматочного патологического процесса с помощью неинвазивных методов и соответственно выбирать оптимальные периоды для зачатия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котиков А.Р., Али-Риза А.Э., Смирнов А.Н. и др. *Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом. Проблемы репродукции.* 2006; 2: 2–7.
2. Poletaev A.B., ed. *The Main Principles of Adaptive Immune System Function: Self-Recognition, Self-Interaction, and Self-Maintenance. Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine.* Bentham Science Publishers, Sharjah, Oak Park, Bussum. 2013; 1: 3–20.
3. Шуршалова А.В., Демур Т.А. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». *Акушерство и гинекология.* 2011; 7–2: 9–13.
4. Полякова А.А. Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия у женщин с неразвивающейся

- ся беременностью при HLA-совместимости супругов. Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2011.
5. Diedrich K., Fauser B.C.J.M., Devroey P., Griesinger G. Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group. The role of the endometrium and embryo in human implantation. *Hum. Reprod. Update.* 2007; 13(4): 365–77.
 6. Reproductive Health: Infertility and Public Health. Available at: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility>
 7. Meroni P.L., De Angelis V., Tedesco F. Future Trends. In: Shoenfeld Y., Gershwin M. E., Meroni P. L., eds. *Autoantibodies*: Elsevier B.V.; 2007: 823–6.
 8. Poletaev A.B., ed. *Autoantibodies: Serum Content or Profiles? Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine*. Bentham Science Publishers, Sharjah, Oak Park, Bussum. 2013; 2: 199–207.
 9. Poletaev A.B. Maternal Immunity, Pregnancy and Child's Health. Available at: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/33784.pdf>
 10. Benítez-Bribiesca L., Guevara R., Ruiz M.T., Martínez G., Rodríguez-Cuevas S. A simplified histocore for the estrogen receptor assay in breast cancer. *Pathol. Res. Pract.* 1992; 188 (4–5): 461–5.
 11. Поletaев А.Б. *Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины)*. М.: МИКЛОШ; 2010.
 12. Зайчик А.М., Поletaев А.Б., Чурилов Л.П. Распознавание «своего» и взаимодействие со «своим» как основная форма активности адаптивной иммунной системы. *Вестник СПбГУ.* 2013; 11(1): 7–16.
 13. Tauber A. Reconciving autoimmunity: An overview. *J. Theor. Biol.* 2014; pii: S0022-5193(14)00302-6.
 14. Vaz N.M., Pordeus V. Visiting immunology. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005; 85(5): 350–62.
 15. Sherer Y., Shoenfeld Y. Antiphospholipid Syndrome. (Hebrew). *Ramat. Tel-Aviv. University Publ.* 2004: 1–64.
 16. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002; 296: 301–05.
 17. Dandona P., Aljada A., O'donnell A., Dhindsa S, Garg R. Insulin Is an Anti-inflammatory and Anti-atherosclerotic Hormone. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2004; 2(2): 137–42.
 18. Hong Y., Xie Q.X., Chen C.Y., Yang C., Li Y.Z., Chen D.M. et al. Insulin resistance in first-trimester pregnant women with pre-pregnant glucose tolerance and history of recurrent spontaneous abortion. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2013; 27(1): 225–31.
 19. Hirano Y., Shibahara H., Koriyama J., Tokunaga M., Shimada K., Suzuki M. Incidence of sperm-immobilizing antibodies in infertile women with past Chlamydia trachomatis infection. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 65(2): 127–32.
 20. Lee Y., Sooranna S.R., Terzidou V., Christian M., Brosens J., Huhtinen K. et al. Interactions between inflammatory signals and the progesterone receptor in regulating gene expression in pregnant human uterine myocytes. *J. Cell. Mol. Med.* 2012; 16(10): 2487–503.
 21. Bagheri K., Ebadi P. P03-15 – Higher depression score in recurrent miscarriage patients is associated with the level of anti-double-stranded-DNA-antibody, soluble-gp130, soluble-leptin-receptor and hookah smoking. *European Psychiatry.* 2011; 26: 1184.
 22. Harnish D.C. Estrogen receptor ligands in the control of pathogenic inflammation. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2006; 7(11): 997–1001.
 23. Резниченко Е.В. *Оптимизация ведения женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия и гипотиреозом*. Дис. ... канд. мед. наук. Новокузнецк; 2009.
 24. Wang W.J., Hao C.F., Yi-Lin, Konje J.C. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J. Reprod. Immunol.* 2010; 84(2): 164–70.
 25. Iwai T., Fujii S., Nanbu Y., Nonogaki H., Konishi I., Mori T. et al. Effect of human chorionic gonadotropin on the expression of progesterone receptors and estrogen receptors in rabbit ovarian granulosa cells and the uterus. *Endocrinology.* 1991; 129(4): 1840–8.
 26. Duncan W.C., Gay E., Maybin J.A. The effect of human chorionic gonadotropin on the expression of progesterone receptors in human luteal cells in vivo and in vitro. *Reproduction.* 2005; 130(1): 83–93.
 27. Reimer T., Koczan D., Müller H., Friese K., Krause A., Thiesen H.J., et al. Human chorionic gonadotrophin- β transcripts correlate with progesterone receptor values in breast carcinomas. *Journal of molecular endocrinology.* 2000; 24: 33–41.
 28. Kumar S. Research into anti-fertility vaccine continues despite protests. *Lancet.* 1998; 352(9139): 1528.
 29. Taylor A.H., Finney M., Lam P.M.W., Konje J.C. Modulation of the endocannabinoid system in viable and non-viable first trimester pregnancies by pregnancy-related hormones. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2011; 9: 152.
 30. Дюжева Е.В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе. Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2010.

REFERENCES

1. Kotikov A.R., Ali-Riza A.Je., Smirnov A.N. Jekspressija receptorov jendometrija k jestrogenam i progesteronu pri besplodii, obuslovlennom hronicheskim jendometritom. *Problemy reprodukcii.* 2006; 2: 2–7. (in Russian)
2. Poletaev A.B., ed. *The Main Principles of Adaptive Immune System Function: Self-Recognition, Self-Interaction, and Self-Maintenance. Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine*. Bentham Science Publishers, Sharjah, Oak Park, Bussum. 2013; 1: 3–20. (in Russian)
3. Shurshalina A.V., Demura T.A. Morfo-funkcional'nye perestrojki jendometrija v «okno implantacii». *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011; 7–2: 9–13. (in Russian)
4. Poljakova A.A. *Patomorfologicheskaya i immunogistohimicheskaya kharakteristika jendometriya u zhenshhin s nerazvivajushhejsja beremennost'ju pri NLA-sovmestimosti suprugov*. Dis. ... Moscow; 2011. (in Russian)
5. Diedrich K., Fauser B.C.J.M., Devroey P., Griesinger G. *Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group*. The role of the endometrium and embryo in human implantation. *Hum. Reprod. Update.* 2007; 13(4): 365–77.
6. Reproductive Health: Infertility and Public Health. Available at: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/>
7. Meroni P.L., De Angelis V., Tedesco F. Future Trends. In: Shoenfeld Y., Gershwin M. E., Meroni P. L., eds. *Autoantibodies*: Elsevier B.V.; 2007: 823–6.
8. Poletaev A.B., ed. *Autoantibodies: Serum Content or Profiles? Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine*. Bentham Science Publishers, Sharjah, Oak Park, Bussum. 2013; 2: 199–207. (in Russian)
9. Poletaev A.B. Maternal Immunity, Pregnancy and Child's Health. Available at: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/33784.pdf> (in Russian)
10. Benítez-Bribiesca L., Guevara R., Ruiz M.T., Martínez G., Rodríguez-Cuevas S. A simplified histocore for the estrogen receptor assay in breast cancer. *Pathol. Res. Pract.* 1992; 188 (4–5): 461–5.
11. Poletaev A.B. *Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye autoantitela i problemy nanomediciny)*. М.: MIKLOSh; 2010. (in Russian)
12. Zajchik A.M., Poletaev A.B., Churilov L.P. Raspoznavanie «svoego» i vzaimodejstvie so «svoim» kak osnovnaja forma aktivnosti adaptivnoj immunnoj sistemy. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo Universiteta PbGU.* 2013; 11(1): 7–16. (in Russian)
13. Tauber A. Reconciving autoimmunity: An overview. *J. Theor. Biol.* 2014; pii:S0022-5193(14)00302-6.
14. Vaz N.M., Pordeus V. Visiting immunology. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005; 85(5): 350–62.
15. Sherer Y., Shoenfeld Y. *Antiphospholipid Syndrome*. (Hebrew). Ramat. Tel-Aviv. University Publ. 2004: 1–64.
16. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002; 296: 301–5.
17. Dandona P., Aljada A., O'donnell A., Dhindsa S, Garg R. Insulin Is an Anti-inflammatory and Anti-atherosclerotic Hormone. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2004; 2(2): 137–42.
18. Hong Y., Xie Q.X., Chen C.Y., Yang C., Li Y.Z., Chen D.M. et al. Insulin resistance in first-trimester pregnant women with pre-pregnant glucose tolerance and history of recurrent spontaneous abortion. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2013; 27(1): 225–31.
19. Hirano Y., Shibahara H., Koriyama J., Tokunaga M., Shimada K., Suzuki M. Incidence of sperm-immobilizing antibodies in infertile women with past Chlamydia trachomatis infection. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 65(2): 127–32.
20. Lee Y., Sooranna S.R., Terzidou V., Christian M., Brosens J., Huhtinen K. et al. Interactions between inflammatory signals and the progesterone receptor in regulating gene expression in pregnant human uterine myocytes. *J. Cell. Mol. Med.* 2012; 16(10): 2487–503.
21. Bagheri K., Ebadi P. P03-15 – Higher depression score in recurrent miscarriage patients is associated with the level of anti-double-stranded-DNA-antibody, soluble-gp130, soluble-leptin-receptor and hookah smoking. *European Psychiatry.* 2011; 26: 1184.
22. Harnish D.C. Estrogen receptor ligands in the control of pathogenic inflammation. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2006; 7(11): 997–1001.
23. Reznichenko E.V. *Optimizaciya vedeniya zhenshhin reproduktivno-*

- go vozrasta s giperplasticheskimy processami endometriya i gipotireozom. Dis. Novokuzneck; 2009. (in Russian)
24. Wang W.J., Hao C.F., Yi-Lin, Konje J.C. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J. Reprod. Immunol.* 2010; 84(2): 164–70.
 25. Iwai T., Fujii S., Nanbu Y., Nonogaki H., Konishi I., Mori T. et al. Effect of human chorionic gonadotropin on the expression of progesterone receptors and estrogen receptors in rabbit ovarian granulosa cells and the uterus. *Endocrinology.* 1991; 129(4): 1840–48.
 26. Duncan W.C., Gay E., Maybin J.A. The effect of human chorionic gonadotrophin on the expression of progesterone receptors in human luteal cells in vivo and in vitro. *Reproduction.* 2005; 130(1): 83–93.
 27. Reimer T., Koczan D., Müller H., Friese K., Krause A., Thiesen H.J., et al. Human chorionic gonadotrophin- β transcripts correlate with progesterone receptor values in breast carcinomas. *Journal of molecular endocrinology.* 2000; 24: 33–41.
 28. Kumar S. Research into anti-fertility vaccine continues despite protests. *Lancet.* 1998; 352(9139): 1528.
 29. Taylor A.H., Finney M., Lam P.M.W., Konje J.C. Modulation of the endocannabinoid system in viable and non-viable first trimester pregnancies by pregnancy-related hormones. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2011; 9: 152.
 30. Djuzheva E.V. *Gormonal'naja podgotovka jendometrija u pacien-tok s nejeffektivnymi popytkami JeKO v anamneze dissertacija.* Dis. Moskva; 2010. (in Russian)

Received 16.03.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:578.826.6]-092:612.017.1.064]-078.33

Селимова Л.М.¹, Калнина Л.Б.¹, Серебровская Л.В.², Иванова Л.А.², Гуляева А.Н.³, Носик Д.Н.¹

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПЛАЗМЫ ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

¹Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва; ²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва; ³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва

Изучено влияние факторов плазмы пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), получающих и не получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), на экспрессию фенотипических маркеров лимфоцитов ($CD3^+$, $CD3^+/CD4^+$, $CD3^+/CD8^+$, $CD19^+$, $CD3^+/CD(16+56)^+$, $CD3^+/CD(16+56)^+$, $CD3^+/HLA-DR^+$, $CD4^+/CD62L^+$, $CD8^+/CD62L^+$, $CD8^+/CD38^+$) в мононуклеарных клетках (МНК) крови доноров и секрецию провоспалительных (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α , ИЛ-2) и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов. После 24 ч активации МНК с плазмами было показано, что по сравнению с контрольными группами в группе плазм пациентов с ВААРТ наблюдается увеличение количества $CD4^+$ Т-клеток и снижение количества $CD8^+$ Т-клеток. Плазмы больных с ВААРТ активируют в наибольшей степени $CD4^+$ Т-клетки, а плазмы пациентов без лечения – $CD8^+$ Т-клетки. Результаты определения цитокинов в плазмах указывают на то, что у пациентов без лечения воспалительный потенциал повышен по сравнению с группой ВААРТ. Данные по накоплению ИЛ-1 β при культивировании МНК с плазмами указывают на его роль в сохранении жизнеспособности натуральных киллеров. Изучение иммуномодулирующей активности плазм пациентов с ВИЧ-инфекцией может быть рекомендовано как дополнительный метод оценки функционирования иммунной системы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; лимфоцит; цитокин; иммуномодуляция.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 45–49.

Selimova L.M.¹, Kalnina L.B.¹, Serebrovskaya L.V.², Ivanova L.A.², Gulyaeva A.N.³, Nosik D.N.¹

THE IMMUNOMODULATORY ACTIVITY OF PLASMA OF PATIENTS INFECTED WITH HUMAN HIV VIRUS

¹The N.F. Gamaleia Federal research center of epidemiology and microbiology of the D.I. Ivanovskii institute of virology of Minzdrav of Russia, 123098 Moscow, Russia; ²The Central research institute of epidemiology of Rosпотребнадзор, 111123 Moscow, Russia; ³The hematological research center of Minzdrav of Russia, 125167 Moscow, Russia

The study was carried out to investigate impact of plasma of patients infected with human HIV virus receiving and not receiving highly active antiviral therapy on: expression of phenotypic markers of lymphocytes ($CD3^+$, $CD3^+/CD4^+$, $CD3^+/CD8^+$, $CD19^+$, $CD3^+/CD(16+56)^+$, $CD3^+/CD(16+56)^+$, $CD3^+/HLA-DR^+$, $CD4^+/CD62L^+$, $CD8^+/CD62L^+$, $CD8^+/CD38^+$) in mononuclear cells of blood of donors and secretion of pro-inflammatory (interleukin-1 β , interferon- γ , tumor necrosis factor- α , interleukin-4 and interleukin-10) cytokines. After 24 hours of activation of mononuclear cells with plasmas it was demonstrated that as compared with control groups, in of plasmas of patients with highly active antiviral therapy increasing of number of $CD4^+$ T-cells and decreasing of $CD8^+$ T-cells is observed. The plasmas of patients with highly active antiviral therapy activate in most instances $CD4^+$ T-cells whereas plasmas of patients without treatment - $CD8^+$ T-cells. The results of detection of cytokines in blood indicate that in patients without treatment inflammatory potential is increased as compared with group of highly active antiviral therapy. The data concerning accumulation of interleukin-1 β under cultivation of mononuclear cells with plasmas indicates at its role in preservation of vitality of natural killers. The analysis of immunomodulatory activity of plasma of patients infected with human HIV virus can be recommended as an additional technique of evaluation of functioning of immune system.

Key words: HIV infection; lymphocyte; cytokine; immunomodulation

Citation: Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (10): 45–49. (in Russ.)

Для корреспонденции: Селимова Людмила Мидатовна, lselim@mail.ru

For correspondence: Selimova L.M., lselim@mail.ru