

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.5-002.525.2-031.81-078.33

Супоницкая Е.В., Алексанкин А.П., Меснянкина А.А., Александрова Е.Н., Панафидина Т.А., Соловьев С.К.

ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИЙ В-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АКТИВНОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва

Цель работы – изучить гомеостаз В-клеток периферической крови при системной красной волчанке (СКВ) в зависимости от клинико-лабораторных проявлений заболевания. Обследованы 23 пациента (21 женщина, 2 мужчин) с активной формой СКВ и 20 здоровых доноров. Возраст пациентов: медиана (Me) с интерквартильным размахом 25–75-й процентиль – 36 (30–40) лет; продолжительность болезни – 6,7 (2–8) года; индекс активности SLEDAI-2K – 13,5 (8–19) балла; индекс активности BILAG – 20,5 (14,5–24) балла. Абсолютное и относительное количество CD19⁺-В-лимфоцитов, В-клеток памяти (CD19⁺CD27⁺), непереключенных (CD19⁺IgD⁺CD27⁺) и переключенных (CD19⁺IgD⁺CD27⁺) В-клеток памяти, наивных (CD19⁺IgD⁺CD27⁻), двойных негативных (CD19⁺IgD⁻CD27⁻), транзиторных (CD19⁺IgD⁺CD10⁺CD38⁺CD27⁻) В-клеток, плазмоцитов (CD19⁺CD38⁺) и плазмобластов (CD19⁺CD38⁺⁺⁺IgD⁺CD27⁺CD20⁺) определяли методом многоцветной проточной цитофлуорометрии. Относительное/абсолютное количество непереключенных В-клеток памяти, относительный уровень наивных и абсолютное количество транзиторных В-клеток были ниже у пациентов с СКВ по сравнению с донорами: 2,1 (1,6–5,9)%/0,002 (0,0009–0,004)·10⁹/л vs 7,4 (3,7–11,1)%/0,01 (0,005–0,02)·10⁹/л, 58,2 (40,2–66,9)% vs 64,7 (57,6–72,4)% и 0,0001 (0–0,0003)·10⁹/л vs 0,0 (0–0,00005)·10⁹/л соответственно; p < 0,05 для всех случаев. Процентное соотношение/абсолютное количество двойных негативных В-клеток и плазмоцитов у больных СКВ превышало данные показатели у доноров: 29,6 (20,9–41,3)%/0,03 (0,02–0,04)·10⁹/л vs 13,3 (7,1–19,3)%/0,02 (0,01–0,02)·10⁹/л и 8 (3,5–10,1)%/0,006 (0,003–0,02)·10⁹/л vs 0,1 (0,05–0,1)%/0,0001 (0,0–0,0002)·10⁹/л соответственно; p < 0,0001 для всех случаев. У больных СКВ выявлена негативная корреляция относительного (r = -0,59) и абсолютного количества (r = -0,59) В-клеток памяти с уровнем антител к двуспиральной (ds) ДНК; p < 0,05 для обоих случаев. Относительное количество двойных негативных В-клеток позитивно коррелировало с SLEDAI-2K (r = 0,55), BILAG (r = 0,55), СОЭ (r = 0,60); p < 0,05 для всех случаев.

У больных активной формой СКВ выявлено изменение гомеостаза В-клеток периферической крови. Позитивная корреляция относительного количества двойных негативных В-клеток с индексами активности СКВ может свидетельствовать о важной роли данной субпопуляции в патогенезе СКВ.

Ключевые слова: проточная цитофлуорометрия; CD19⁺-В-клетки; В-клетки памяти; наивные В-клетки; двойные негативные В-клетки; системная красная волчанка.

Для цитирования: Супоницкая Е.В., Алексанкин А.П., Меснянкина А.А., Александрова Е.Н., Панафидина Т.А., Соловьев С.К. Характеристика субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови у больных активной системной красной волчанкой. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (7): 418-422. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-418-422>

Suponitskaya E.V., Aleksankin A.P., Mesnyankina A.A., Alexandrova E.N., Panafidina T.A., Soloviev S.K.

THE CHARACTERISTIC OF SUB-POPULATIONS OF B-LYMPHOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

The V.A. Nasonova research institute of rheumatology, 115522 Moscow, Russia

The purpose of study is to investigate homeostasis of B-cells of peripheral blood under systemic lupus erythematosus depending on clinical laboratory manifestations of disease. The sampling included 23 patients (21 females and 2 males) with active form of systemic lupus erythematosus and 20 healthy donors. The age of patients: median (Me) with inter-quartile range 25-75th percentile - 36 (30-40) years; duration of disease - 6.7 (2-8) years; activity index SLEDAI-2K - 13.5 (8-19) points; activity index BILAG - 20.5 (14.5-24) points. The absolute and relative number of CD19⁺B cells, memory B-cells (CD19⁺CD27⁺), non-switched memory B-cells (CD19⁺IgD⁺CD27⁺), switched memory B-cells (CD19⁺IgD⁺CD27⁺), naïve (CD19⁺IgD⁺CD27⁻), double negative (CD19⁺IgD⁻CD27⁻), transitionall (CD19⁺IgD⁺CD10⁺CD38⁺CD27⁻) B-cells, plasmocytes (CD19⁺CD38⁺⁺⁺IgD⁺CD27⁺CD20⁺), and plasma-cells (CD19⁺CD38⁺) were analyzed using multicolor flow cytofluorometry. The relative/absolute number of non-switched memory B-cells, relative level of naïve and absolute number of transitional B-cells were lower in patients with systemic lupus erythematosus as compared with donors: 2.1 (1.6-5.9)%/0.002(0.0009-0.004)x10⁹/l vs 7.4(3.7-11.1)%/0.01(0.005-0.02)x10⁹/l, 58.2(40.2-66.9)% vs 64.7(57.6-72.4)% and 0.0001(0-0.0003)x10⁹/l vs 0.0(0-0.00005)x10⁹/l, respectively; p<0.05 for all cases.

The percentage ratio/absolute number of double negative B-cells and plasmocytes in patients with systemic lupus erythematosus patients were higher than in donors: 29.6(20.9-41.3)%/0.03(0.02-0.04)x10⁹/l vs 13.3(7.1-19.3)%/0.02(0.01-0.02)x10⁹/l, and 8(3.5-10.1)%/0.006(0.003-0.02)x10⁹/l vs 0.1(0.05-0.1)%/0.0001(0.0-0.0002)x10⁹/l, correspondingly; p<0.0001 for all cases. In patients with systemic lupus erythematosus a negative correlation between relative (r=-0.59) and absolute number (r=-0.59) of memory B-cells with level of antibodies to double-helical DNA; p<0.05 for all cases. The relative number of double negative B-cells positively correlated with SLEDAI 2K (r=0.55), BILAG (r=0.55) and ESR (r=0.60) p<0.05 for all cases.

Для корреспонденции: Супоницкая Екатерина Валерьевна, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний; e-mail: ekaterina.s@mtu-net.ru

In patients with active form of systemic lupus erythematosus alteration of homeostasis of B-cells of peripheral blood was detected. The positive correlation of relative number of double negative B-cells with indices of activity of systemic lupus erythematosus can testify an important role of the given sub-population in pathogenesis of systemic lupus erythematosus.

Key words: *flow cytometry; CD19⁺-B-cells; memory B-cells; naive B-cells; double negative B-cells; systemic lupus erythematosus*

For citation: *Suponitskaya E.V., Aleksankin A.P., Mesnyankina A.A., Alexandrova E.N., Panafidina T.A., Soloviev S.K. The characteristic of sub-populations of B-lymphocytes of peripheral blood in patients with systemic lupus erythematosus. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (7): 418-422. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-418-422>*

For correspondence: *Suponitskaya E.V.*, candidate of medical sciences, researcher of the laboratory of immunology and molecular biology of rheumatoid diseases. e-mail: ekaterina.s@mtu-net.ru

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 26.02.2017
Accepted 03.03.2017

В последние годы особое внимание уделяется изучению гомеостаза В-лимфоцитов при системной красной волчанке (СКВ). Известно, что в основе патогенеза СКВ лежит потеря В-клеточной толерантности к собственным антигенам в результате дефекта негативной селекции аутореактивных клонов В-клеток, что приводит к поликлональной активации В-лимфоцитов и гиперпродукции широкого спектра аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и внутренних органов [1, 2]. Наряду с продукцией аутоантител В-клетки индуцируют патологическую активацию Т-клеточного звена иммунного ответа, дифференцировку фолликулярных дендритных клеток, эктопический лимфонеогенез, синтез цитокинов [1–3]. Нарушение гомеостаза В-клеток периферической крови при СКВ характеризуется экспансией плазмобластов/плазмочитов, двойных негативных клеток и переключенных В-клеток памяти, а также снижением уровня наивных В-клеток [2, 4–6].

На фоне современной терапии СКВ с использованием генно-инженерных биологических препаратов, вызывающих обратимую делецию CD20⁺-В-клеток (ритуксимаб) или подавляющих В-клеточные субпопуляции (белимумаб), активно исследуются субпопуляции В-клеток, а также их взаимосвязь с различными параметрами клинической активности СКВ [7–12].

Таким образом, характеристика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с СКВ представляется особенно актуальной, так как позволяет не только уточнить патогенез заболевания, но и лучше прогнозировать результаты лечения.

Цель настоящего исследования – изучить изменения гомеостаза В-клеток периферической крови при СКВ до проведения биологической терапии анти-В-клеточными препаратами в зависимости от клинико-лабораторных проявлений заболевания.

Материал и методы. Исследованы 23 пациента с активной формой СКВ (индекс активности по шкале SLEDAI-2K составлял 13,5 (8–19) балла) до лечения моноклональными антителами к мембранному CD20-антигену В-клеток – ритуксимабом. Диагноз СКВ основывался на критериях SLICC/ACR [13]. В ис-

следование вошли 21 женщина и 2 мужчин в возрасте 36 (30–40) лет с длительностью заболевания 6,7 (2–8) года. Активность СКВ у 18 больных была высокой степени (SLEDAI-2K ≥ 8), у 5 – средней (SLEDAI-2K < 8). Общий индекс BILAG (рассчитан с помощью программы i-BLIPS) соответствовал 20,5 (14,5–24) балла. Концентрация антител к двуспиральной (дс) ДНК в сыворотках больных СКВ составляла 150,9 (56,8–300) МЕ/мл, у 17 пациентов уровень антител к дсДНК был высоким (более 50 МЕ/мл). Все пациенты с СКВ получали преднизолон в дозе 17,5 (10–25) мг в сутки, 5 пациентов – микофенолата мофетил, 5 – азатиоприн, 19 – аминокислотные препараты. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров (17 женщин, 3 мужчин; возраст 42,1 (27–58) года).

Определение субпопуляций В-клеток периферической крови. Иммунофенотипирование В-лимфоцитов периферической крови, включавшее определение В-клеток (CD19⁺), общей популяции В-клеток памяти (CD19⁺CD27⁺), непереключенных (CD19⁺IgD⁺CD27⁺) и переключенных (CD19⁺IgD⁻CD27⁺) В-клеток памяти, наивных (CD19⁺IgD⁻CD27⁻), двойных негативных клеток (CD19⁺IgD⁻CD27⁻) и транзиторных (CD19⁺IgD⁺CD10⁺CD38⁺⁺CD27⁻) В-клеток, плазмочитов (CD19⁺CD38⁺) и плазмобластов (CD19⁺CD38⁺⁺⁺IgD⁻CD27⁻CD20⁻), проводилось методом многоцветной проточной цитофлюорометрии. Использовали конъюгированные мышиные моноклональные антитела (мАТ): CD19-ECD (R Phycoerythrin-Texas Red®-X, IgG1 – фикоэритрин тексасский красный); CD45-PC7 (R Phycoerythrin Cyanin 7, IgG1 – фикоэритрин цианин 7), CD38-PC5 (R Phycoerythrin Cyanin 5.1, IgG1 – фикоэритрин цианин 5.1); CD20-PC5 («Beckman Coulter», США); CD10-PE (IgG1, HI10a), CD27-PE (IgG1, MT271) («Becton Dickinson», США), а также человеческие мАТ: IgD-FITC (fluorescein isothiocyanate, IA62 – флюоресцеин-изотиоцианат) («Becton Dickinson», США). Изотипический (негативный) контроль проводили для определения границ неспецифического связывания рецепторов В-лимфоцитов с мАТ с помощью набора реагентов Simultest IMK Plus Kit (CD45-FITC, CD14-PE, CD3-FITC, CD19-PE, CD4-FITC, CD8-PE) и IgG1-FITC, IGG2a-PE («Becton Dickinson», США).

Кровь из локтевой вены в количестве 2,7 мл собирали в вакуумную пробирку с добавлением солей

Субпопуляции В-лимфоцитов периферической крови у здоровых доноров и больных СКВ

Показатели	Относительное, %/абсолютное, ·10 ⁹ /л, количество В-клеток, Me (25–75-й процентиль)	
	доноры (n = 20)	СКВ (n = 23)
CD19 ⁺ -В-клетки	8,5 (7,2–11,0)/0,2 (0,1–0,2)	9,2 (4,9–11,7)/0,2 (0,06–0,2)
В-клетки памяти (общая популяция) CD19 ⁺ CD27 ⁺	2,2 (1,1–3,0)/0,003 (0,001–0,007)	1,3 (1,0–2,2)/0,001 (0,0004–0,003)
Непереключенные В-клетки памяти CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺	7,4 (3,7–11,1)/0,01 (0,005–0,02)	2,1 (1,6–5,9)*/0,002 (0,0009–0,004)*
Переключенные В-клетки памяти CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁻	12,8 (9,3–17,0)/0,02 (0,01–0,04)	11,9 (6,7–28,9)/0,01 (0,004–0,02)
Наивные В-клетки CD19 ⁺ CD27 ⁻ IgD ⁺	64,7 (57,6–72,4)/0,1 (0,06–0,1)	58,2 (40,2–66,9)*/0,07 (0,02–0,09)
Транзиторные В-клетки CD19 ⁺ CD38 ⁺⁺ CD10 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁻	0,1 (0–0,1)/0,0001 (0–0,0003)	0,1 (0–0,1)/0,0 (0–0,00005)*
Плазмобласты CD19 ⁺ CD38 ⁺⁺⁺ CD27 ⁻ IgD ⁻ CD20 ⁻	0,1 (0,1–0,2)/0,0002 (0,0001–0,0004)	0,2 (0,1–0,7)/0,0002 (0,0009–0,0007)
Плазмциты CD19 ⁺ CD38 ⁺	0,1 (0,05–0,1)/0,0001 (0,00–0,0002)	8 (3,5–10,1)**/0,006 (0,003–0,02)**
Двойные негативные В-клетки CD19 ⁺ CD27 ⁻ IgD ⁻	13,3 (7,1–19,3)/0,02 (0,01–0,02)	29,6 (20,9–41,3)**/0,03 (0,02–0,04) **

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,0001$ по сравнению с донорами.

ЭДТА в концентрации 1,6 мг/мл (S-monovette, 2,7 ml K3E; «Sarstedt», Германия).

Для каждого донора (пациента) использовали 3 полипропиленовые пробирки Coulter (12 × 75 мм, «Beckman Coulter», США), в которые вносили 100 мкл цельной крови с ЭДТА, добавляли 2 мл 2,5% раствора бычьего сывороточного альбумина (БСА) («Sigma», США) в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) («Биолот», Россия) и центрифугировали 8 мин со скоростью 1360 об/мин при комнатной температуре. После удаления надосадка проводили повторную отмывку.

К 100 мкл (1 · 10⁶ клеток) отмытых образцов крови добавляли 10 мкл меченых МАТ и инкубировали 15 мин при 4 °С. Затем проводили лизис эритроцитов в 1 мл реагента VersaLyse Lysing Solution («Beckman Coulter», США) с инкубацией в темноте в течение 10 мин. Клетки центрифугировали 8 мин при 1360 об/мин при комнатной температуре и после удаления надосадка дважды отмывали в 2 мл 2,5% БСА-раствора в ФСБ, однократно – в 2 мл ФСБ. Результаты пятицветного окрашивания В-клеток оценивали на проточном цитофлюориметре Beckman Coulter Cytomics FC500 («Beckman Coulter», США). Для каждого анализа было подсчитано 50 000 событий. В-клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения СХР («Beckman Coulter», США). При гейтировании по горизонтальной и вертикальной осям определяли процентное содержание лимфоцитов (CD45⁺) и В-клеток (CD19⁺), а на основании экспрессии поверхностных мембранных маркеров IgD, CD20, CD27, CD38 и CD10 проводили количественное измерение субпопуляций В-клеток.

Иммунологическое исследование включало определение С-реактивного белка (С-РБ), иммуноглобулинов G, M, A и компонентов системы комплемента С3, С4 иммунонефелометрическим методом; антинуклеарного фактора – методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на Нер-2-клетках; антител к дсДНК, Sm, Ro/La, RNP, кардиолипину, β₂-гликопротеину I – методом иммуноферментного анализа; волчаночного антикоагулянта – в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах; прямой пробы Кумбса – с помощью гелевой технологии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 8.0. При сравнении двух групп использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ выполняли методом Спирмена. Данные указаны в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом 25–75-й процентиль. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Результаты определения относительного и абсолютного количества субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови у доноров и больных СКВ представлены в табл. 1.

При СКВ обнаружено уменьшение относительного и абсолютного количества непереключенных (CD19⁺CD27⁺IgD⁺) В-клеток памяти, относительного количества наивных (CD19⁺CD27⁻IgD⁺) и абсолютного уровня транзиторных (CD19⁺CD38⁺⁺CD10⁺IgD⁺CD27⁻) В-клеток ($p < 0,05$ для всех случаев по сравнению с донорами). В отличие от группы доноров у пациентов СКВ отмечено достоверное повышение относительного и абсолютного числа двойных негативных В-клеток (CD19⁺CD27⁻IgD⁻) и плазмцитов (CD19⁺CD38⁺) ($p < 0,0001$ для всех случаев). Уровень CD19⁺-В-клеток, общей популяции CD19⁺CD27⁺-В-клеток памяти, переключенных В-клеток памяти, плазмобластов у доноров и больных СКВ достоверно не различались ($p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа в общей когорте пациентов СКВ мы обнаружили достоверную негативную корреляцию процентного содержания ($r = -0,59$) и абсолютного количества В-клеток памяти ($r = -0,59$) с уровнем антител к дсДНК в крови ($p < 0,05$ для обоих случаев) (табл. 2).

Относительное количество двойных негативных В-клеток (CD19⁺IgD⁻CD27⁻) положительно коррелировало с индексами SLEDAI-2K ($r = 0,55$) и BILAG ($r = 0,55$), СОЭ ($r = 0,60$) и суточной дозировкой преднизолона ($r = 0,5$); $p < 0,05$ для всех случаев.

В подгруппе пациентов с активной формой СКВ ($n = 18$, SLEDAI-2K ≥ 8) индексы корреляции были более высокими (SLEDAI-2K: $r = 0,67$, BILAG: $r = 0,75$, СОЭ: $r = 0,79$).

У 17 пациентов с высоким уровнем антител к

Таблица 2

Корреляция клинико-лабораторных показателей с относительным количеством двойных негативных В-клеток (CD19⁺IgD⁺CD27⁺) у больных СКВ

Параметр	Двойные негативные В-клетки (CD27 ⁺ IgD ⁺), %, r, по Спирмену		
	общая когорта пациентов с СКВ (n = 23)	SLEDAI-2K ≥ 8 (n = 18)	уровень анти-дсДНК-антител более 50 МЕ/мл (n = 17)
SLEDAI-2K	0,55	0,58	0,64
BILAG	0,55	0,75	NS
СОЭ	0,60	0,67	0,63
Суточная доза преднизолона, мг	0,50	NS	0,60
C3	NS	NS	-0,80
C4	NS	NS	-0,59

Примечание. $p < 0,05$ для всех случаев; NS – недостоверная корреляция.

дсДНК (более 50 МЕ/мл) прослеживалась отрицательная взаимосвязь между относительным количеством двойных негативных В-клеток (CD19⁺IgD⁺CD27⁺) и уровнями компонентов системы комплемента C3 и C4 в крови ($r = -0,80$ и $r = -0,59$ соответственно; $p < 0,05$ для обоих случаев) (см. табл. 2). Процентное содержание и абсолютное количество субпопуляций В-клеток не коррелировало с концентрацией СРБ, иммуноглобулинов, антинуклеарных (кроме антител к дсДНК) и антифосфолипидных антител.

Обсуждение. По данным литературы, при СКВ происходит поликлональная активация В-клеточного звена иммунного ответа, которая характеризуется экспансией плазмобластов/плазмоцитов, двойных негативных и переключенных В-клеток памяти, а также выраженным уменьшением количества наивных В-лимфоцитов [1, 2, 4, 5, 14].

У пациентов с СКВ мы выявили достоверное повышение относительного и абсолютного содержания двойных негативных В-клеток и плазмоцитов, снижение абсолютного и относительного количества переключенных В-клеток памяти и относительного количества наивных В-клеток по сравнению с донорами, что соответствует данным современных публикаций [4–6, 15] и является типичным изменением гомеостаза В-лимфоцитов при данном заболевании [1–3].

По данным А.М. Jacobi и соавт. [16], между показателями активности СКВ (индекс SLEDAI) и количеством двойных негативных клеток прослеживается положительная взаимосвязь. Кроме того, те же авторы сообщают, что пациенты с более высокой активностью имели большее относительное количество двойных негативных клеток [16]. Мы также обнаружили достоверную положительную корреляцию относительного количества двойных негативных клеток памяти с клинико-лабораторными показателями активности СКВ: индексами SLEDAI-2K и BILAG, СОЭ, уровнем антител к дсДНК и суточной дозой преднизолона. Данная корреляция была более выражена в подгруппе с активным течением заболевания. Кроме того, в подгруппе пациентов с высоким уровнем

антител к дсДНК отмечена негативная корреляция компонентов комплемента C3 и C4 с относительным количеством двойных негативных клеток.

М. Odendahl и соавт. [6] показали, что у пациентов с активной СКВ, а также на фоне проведения цитостатической терапии в сочетании с высокими дозами глюкокортикоидов количество наивных клеток снижено. Мы обнаружили не только достоверное снижение относительного уровня наивных В-лимфоцитов, но и уменьшение абсолютного количества транзиторных В-клеток, что не является характерным для СКВ, но может быть косвенным признаком ранее проведенного агрессивного лечения и длительности заболевания.

Таким образом, наши данные подтверждают, что при активной форме СКВ происходит экспансия двойных негативных В-клеток памяти, а выявленная достоверная корреляция этой субпопуляции В-лимфоцитов с показателями клинико-лабораторной активности СКВ позволяет предположить, что эти клетки играют одну из ключевых ролей в патогенезе СКВ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–11, 13–16 см. REFERENCES)

1. Супоницкая Е.В., Алексанкин А.П., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панафидина Т.А., Верижников Ж.Г. и др. Определение субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуорометрии у здоровых лиц и больных ревматическими заболеваниями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (6): 30–3.

REFERENCES

1. Dörner T., Jacobi A.M., Lipsky P.E. B cells in autoimmunity. Review. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11: 247.
2. Dörner T., Giesecke C., Lipsky P. Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13: 5.
3. Dörner T. Deciphering the role of NETs and networks in SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8 (2): 68–70.
4. Rodríguez-Bayona B., Ana Ramos-Amaya A., Pérez-Venegas J.J. et al. Decreased frequency and activated phenotype of blood CD27 IgD IgM B lymphocytes is a permanent abnormality in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12 (3): R108.
5. Wei C., Anolik J., Cappione A. et al. A new population of cells lacking expression of CD27 represents a notable component of the B cell memory compartment in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2007; 178: 6624–33.
6. Odendahl M., Jacobi A., Hansen A. et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2000; 165: 5970–9.
7. Jacobi A.M., Odendahl M., Reiter K. et al. Correlation between circulating CD27 (high) plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1332–42.
8. Lazarus M.N., Turner-Stokes T., Chavele K.-M. et al. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 (7): 1208–15.
9. Vital E.M., Dass S., Buch M.H. et al. B cell biomarkers of Rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3038–47.
10. Leandro M.J., Cambridge G., Edwards J.C., et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology*. 2005; 44: 1542–5.
11. Anolik J.H., Barnard J., Owen T., et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus

- erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 3044–56.
12. Suponitskaya E.V., Aleksankin A.P., Aleksandrova E.N., Avdeeva A.S., Panafidina T.A., Verizhnikova Zh.G. et al. Determination of subpopulation of B-lymphocytes in peripheral blood by flow cytometry in healthy subjects and patients with rheumatic diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2015; 60 (6): 30–3. (in Russian)
13. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1725.
14. Iwata S., Tanaka Y. B-cell subsets, signaling and their roles in secretion of autoantibodies. *Lupus.* 2016; 25 (8): 850–6.
15. Anolik J.H., Barnard J., Cappione A. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (11): 3580–90.
16. Jacobi A.M., Reiter K., Mackay M., et al. Activated memory B cell subsets correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1762–73.

Поступила 26.02.17

Принята к печати 03.03.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 618.29:612.433.65

Кочерова В.В., Щербак В.А., Терешков П.П.

СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН И ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА II У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА И ИХ МАТЕРЕЙ

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 672090, Чита, Российская Федерация

Задержка внутриутробного роста (ЗВУР) распространена в различных регионах с частотой от 4 до 15%. Механизмы ее развития остаются недостаточно изученными.

Цель работы – оценить показатели соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста II (ИПФР II) у матерей и их новорожденных детей при различных вариантах ЗВУР. Исследовали 175 пар мать – новорожденный ребенок, из них 46 детей с гипотрофическим типом ЗВУР (1-я подгруппа), 84 с гипопластическим типом (2-я подгруппа), контроль – 45 детей без трофических расстройств. Забор венозной крови для определения СТГ и ИПФР II у детей и матерей проводили в первые 3 дня после родов. У младенцев 2-й подгруппы уровень СТГ составил 21,28 нг/мл, что было меньше в сравнении с 1-й подгруппой на 27,3% ($p = 0,0024$). У новорожденных 1-й подгруппы уровень ИПФР II был ниже – 136,56 мкг/мл. В случае рождения младенцев с массой тела менее P3 в среднем показатель СТГ у матерей был 1,19 нг/мл, уровень ИПФР II – 360,13 мкг/мл. При меньшем дефиците массы тела при рождении наблюдалась ЗВУР II (P_{3-10}), уровень СТГ был больше на 10,5% ($p = 0,04$), а ИПФР II – 27,2% ($p = 0,02$).

Ключевые слова: задержка внутриутробного роста; новорожденные; инсулиноподобный фактор роста II; соматотропный гормон.

Для цитирования: Кочерова В.В., Щербак В.А., Терешков П.П. Соматотропный гормон и инсулиноподобный фактор роста II у новорожденных с задержкой внутриутробного роста и их матерей. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (7): 422-425. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-422-425>

Kocherova V.V., Scherbak V.A., Tereshkov P.P.

THE SOMATOTROPIC HORMONE AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR II IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AND THEIR MOTHERS

The Chitinskaia state medical academy of Minzdrav of Russia, 672090 Chita, Russia

The intrauterine growth retardation is spread in various regions with rate from 4 to 15%. The mechanisms of its development continue to be insufficiently examined.

The purpose of study is to estimate indices of somatotrophic hormone and insulin-like growth factor II in mothers and their newborn children under various types of intrauterine growth retardation. The sampling consisted of 175 pairs "mother-newborn child" and out of them 46 children with hypotrophic type of intrauterine growth retardation (subgroup I), 84 children with hypoplastic type (subgroup II) and 45 children without trophic disorders (control group). The blood sampling for detecting somatotrophic hormone and insulin-like growth factor II in children and mothers was implemented during first three days after delivery. In infants of subgroup II level of somatotrophic hormone made up to 21.28 ng/ml that was lesser up to 27.3% ($p = 0,0024$) as compared with subgroup I. In newborns of subgroup I level of insulin-like growth factor II was lower - 136,56 mkg/ml. In case of birth of infants with body mass lesser than P3 indicator of somatotrophic hormone in mothers was 1,19 ng/ml, level of insulin-like growth factor II - 360,13 mkg/ml. In case of lesser deficiency of body mass at birth insulin-like growth factor II (P_{3-10}) was detected. The level of somatotrophic hormone was higher on 10.5% ($p = 0,04$) and insulin-like growth factor II - 27,2% ($p = 0,02$).

Key words: intrauterine growth retardation; newborns; insulin-like growth factor II; somatotrophic hormone

For citation: Kocherova V.V., Scherbak V.A., Tereshkov P.P. The somatotrophic hormone and insulin-like growth factor II in newborns with intrauterine growth retardation and their mothers. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (7): 422-425. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-422-425>

For correspondence: Kocherova V.V., assistant of the chair of pediatrics. e-mail: micropediatr@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 21.10.2016
Accepted 29.11.2016