

УДК 618.1:615.25.5

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Н.М. Мамедалиева, А.М. Курманова, Л.С. Дзоз

Отмечено, что при умеренных сдвигах иммунологических показателей и высоком уровне CD16+ показаны индукторы интерферонов, а при снижении содержания CD16+ и повышении CD95+ лимфоцитов – цитокины.

Ключевые слова: дисфункции репродуктивной системы; субпопуляции лимфоцитов; иммуномодуляторы.

DIFFERENTIAL IMMUNOCORRECTION IN REPRODUCTIVE FUNCTION'S INFRINGEMENT

N.M. Mamedaliyeva, A.M. Kurmanova, L.S. Dzoz

It is noted that at moderate shifts of immunological indicators and the high CD16+ level inductors of interferon are shown, and at decrease in maintenance of CD16+ and increase in CD95+ of lymphocytes – cytokines.

Keywords: dysfunction of reproductive system; lymphocytes'subpopulation; immunomodulators.

Среди наиболее вероятных факторов, predisposing к развитию различных нарушений репродуктивных функций, являются персистирующие бактериальные и/или вирусные инфекции, вызывающие иммунное воспаление с формированием вторичного иммунодефицита. Длительная персистенция возбудителя в организме приводит к постоянному поступлению в кровь как жизнеспособных микроорганизмов, так и их антигенов, что, возможно, является пусковым механизмом для иммунопатологических реакций и служит основой для формирования дисфункций в репродуктивной системе [1].

Целью исследования явилась разработка критериев дифференцированной иммунокоррекции нарушенной репродуктивной функции, развившихся на фоне персистирующих бактериальных и вирусных инфекций.

Материал и методы. Обследованы 164 женщины в возрасте $30,8 \pm 6,8$ года. В зависимости от наличия нарушения репродуктивной функции были выделены 3 группы: 1-я группа (98 женщин) – с ненарушенной репродуктивной функцией, 2-я группа (42 женщины) – с невынашиванием беременности в анамнезе, 3-я группа (24) – с бесплодием. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин. У всех обследованных больных имелась та или иная персистирующая

инфекция (HBV- и HCV-инфекции, бруцеллез, хламидиоз). Субпопуляционный анализ лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитометрии, по методике, модифицированной НИИ иммунологии МЗ РФ [2] на приборе "FacsCalibur" (Becton Dickenson/США) с помощью моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов: зрелые Т-лимфоциты – CD3+, Т-хелперы – CD4+, цитотоксические лимфоциты CD8+, натуральные киллеры CD16+, CD56+, В-лимфоциты CD20+, молекулы адгезии CD11b+, маркеры ранней CD25+ и поздней активации CD95+, HLA-DR+.

Результаты исследования и обсуждение. Данные, характеризующие особенности популяционного состава лимфоцитов периферической крови при различных состояниях репродуктивной функции женщин представлены в таблице 1.

Было установлено, что в 1-й группе женщин показатели субпопуляционного состава лимфоцитов существенно не отличались от контрольной группы. Однако следует отметить тенденцию к снижению содержания CD3+, CD4+, CD8+ клеток по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Относительное содержание CD3+ лимфоцитов было снижено у 46,9 % (46/98) пациенток. Умеренное снижение иммунорегуляторного индекса ($1,48 \pm 0,56$) произошло за

Таблица 1 – Относительное содержание субпопуляций лимфоцитов

Показатель, %	Контроль, n = 30	1-я группа, n = 98	2-я группа, n = 42	3-я группа, n = 24
Лимфоциты	37,0 ± 7,33	44,7 ± 9,3	46,7 ± 7,7	45,8 ± 9,1
CD3+	54,8 ± 3,19	39,6 ± 15,0	42,0 ± 16,6	30,6 ± 14,3*
CD4+	39,9 ± 3,25	27,2 ± 9,8	32,2 ± 10,7	27,2 ± 6,8
CD8+	23,9 ± 2,78	19,8 ± 6,4	23,37 ± 7,5	28,1 ± 7,4
CD16+	10,9 ± 2,64	15,1 ± 6,3	18,2 ± 7,1	23,16 ± 8,26
CD56+	16,5 ± 1,03	21,5 ± 8,6	13,2 ± 5,8	16,0 ± 6,0
CD20+	10,1 ± 3,0	14,8 ± 6,1	13,6 ± 6,3	16,1 ± 8,1
CD11b+	10,8 ± 2,2	13,18 ± 2,9	16,6 ± 3,9	12,5 ± 1,5
CD95+	6,8 ± 1,1	13,8 ± 5,85	13,52 ± 5,13	10,6 ± 1,28*
CD25+	1,3 ± 0,1	10,2 ± 4,2*	10,1 ± 4,3*	7,00 ± 3,0
HLA-DR+	5,3 ± 0,63	11,6 ± 4,2	13,2 ± 5,8	9,5 ± 0,5*
CD4+/CD8+	1,7 ± 0,2	1,48 ± 0,6	1,55 ± 0,7	0,87 ± 0,38

Примечание. * – Различия с контролем достоверны при $P < 0,05$.

счет снижения относительного содержания CD4+-лимфоцитов. В то же время наблюдалась тенденция к повышению содержания В-лимфоцитов (CD20+). Также отмечалась тенденция повышения натуральных киллеров (CD16+, CD56+) и лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы адгезии (CD11b+). Анализ уровня экспрессии активационных маркеров показал, что относительное содержание CD25+-лимфоцитов было достоверно ($p < 0,05$) повышенным, по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы, при этом абсолютное их содержание статистически не отличалось от контроля, хотя наблюдалась явная тенденция к повышению. Отмечалась тенденция к повышению HLA-DR+-антигенов на поверхности лимфоцитов и клеток, готовых к апоптозу (CD95+). В этой группе пациенток повышение экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (CD25) свидетельствует об адекватном иммунном ответе с активацией лимфоцитов цитокинами Тх1-профиля.

Во 2-й группе больных (с невынашиванием беременности в анамнезе) по средним значениям показателей субпопуляций лимфоцитов достоверных отличий в сравнении с контрольной группой не выявлено. Однако индивидуальные значения содержания субпопуляций лимфоцитов колебались в широких пределах. На фоне тенденции к снижению содержания зрелых лимфоцитов и Т-хелперов у 42,8 % пациенток регистрировалось резкое снижение содержания CD3+-клеток и у 28,6 % – снижение CD4+-клеток. Разнонаправленность изменений наблюдалась также с показателями цитотоксических клеток, у 1/4 пациенток содержание CD8+-лимфоцитов было сниженным и у 11,9 % – повышенным. Содержание В-лимфоцитов имело тенденцию к повышению. Наблюдалась выражен-

ная разбалансировка показателей содержания натуральных киллеров. У 30,9 % пациенток уровень CD16+ был повышен, а у 14,2 % – резко снижен, при этом у 20 % пациенток содержание другой популяции натуральных киллеров CD56+ было повышено более чем в 2 раза и у 21 % – резко снижено. Повышенное содержание CD16+-лимфоцитов сопровождалось сниженным содержанием CD3+-, CD4+-клеток при нормальном уровне CD8+-лимфоцитов. При анализе активационных маркеров установлено достоверное ($P < 0,05$) повышение относительного и абсолютного содержания CD25+-лимфоцитов по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. Отмечалась тенденция к повышению раннего HLA-DR+ и позднего активационного маркера CD95+, при этом адекватное повышение их экспрессии наблюдалось только у 42,8 и 48,5 % женщин, соответственно. Содержание лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы адгезии (CD11b+), не отличалось от контроля.

В 3-й группе (с бесплодием) наблюдалось достоверное снижение относительного и абсолютного содержания зрелых Т-лимфоцитов и абсолютного содержания Т-хелперов. Снижение иммунорегуляторного индекса ($0,87 \pm 0,38$) произошло за счет снижения содержания CD4+-лимфоцитов. Содержание цитотоксических лимфоцитов и В-лимфоцитов имело тенденцию к повышению. Отмечалась тенденция к повышению общего содержания натуральных киллеров (CD16+), при этом у большей половины женщин наблюдалось высокое содержание их в крови и у 12,5 % остальных – нормальное содержание. В то же время регистрировалось снижение лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к Fc-IgG (CD56+), то есть

способных к антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

При анализе активационных маркеров установлено достоверное ($P < 0,05$) повышение содержания лимфоцитов, экспрессирующих как ранние (CD25+, HLA-DR+), так и поздние активационные маркеры (CD95+). При этом содержание лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы адгезии (CD11b+), не отличалось от контроля.

Выявленные особенности иммунитета демонстрируют взаимосвязь иммунных дисфункций и нарушений репродуктивной функции. Иммунные нарушения, как было показано выше, варьируют в широких пределах, что диктует необходимость разработки критериев дифференцированного назначения иммуномодуляторов.

В иммуномодулирующей терапии бактериальных инфекций с внутриклеточным расположением возбудителя препаратам интерферона и интерферонам отводится большая роль. Известно, что на количество и функциональную активность натуральных киллеров при адаптивном иммунном ответе оказывают влияние цитокины Tх1-профиля (ИЛ-2, g-ИНФ). При ненарушенной репродуктивной функции высокий уровень CD16+-клеток при относительном лимфоцитозе с нормальным содержанием CD3+-, CD4+-лимфоцитов и достоверно повышенном (в несколько десятков раз) количестве лимфоцитов, несущих рецептор к ИЛ-2, может косвенно свидетельствовать о достаточно высоком уровне продукции этого цитокина Tх1-лимфоцитами. В этом случае целесообразным является применение индукторов интерферона и природных иммуномодуляторов, в частности минералов, являющихся физиологичными методами эффективного воздействия на патологические очаги, не подавляющие естественные механизмы защиты.

Нормальное или сниженное содержание натуральных киллеров, имеющее место при нарушенной репродуктивной функции, обусловлено срывом компенсаторных возможностей иммунной системы со снижением уровня продукции Tх1-зависимых цитокинов. Поэтому при нарушенной репродуктивной функции необходима иммунозамещающая терапия. При этом если нормальное содержание натуральных киллеров крови сочетается с нормальным содержанием апоптирующих (CD95+) клеток и со снижением содержания CD3+-, CD4+-лимфоцитов, то показана интерферонотерапия. Препараты ИНФ являются иммуномодуляторами, влияющими на процессы дифференцировки и функциональную активность иммунокомпетентных клеток – Т-лимфоцитов, NK-клеток и моноцитов/макрофагов.

При сниженном содержании натуральных киллеров, CD3+-, CD4+-лимфоцитов и нормальном содержании апоптирующих (CD95+) клеток возможно использование интерлейкина-2. ИЛ-2 избирательно активирует дифференцировку Tх1 субпопуляции Т-хелперов и служит дифференцировочным фактором для Т-цитотоксических клеток. ИЛ-2 препятствует развитию толерантности к антигенам, “отменяя” в ряде случаев уже сформировавшуюся иммунную неответаемость, а также действует как один из ростовых факторов на предварительно активированные В-лимфоциты и усиливает синтез иммуноглобулинов М, G и А классов. Интегральный результат действия ИЛ-2 заключается в формировании адекватной иммунореактивности. ИЛ-2 способствует дифференцировке NK-клеток в лимфокин-активированные киллерные клетки (ЛАК-клетки), отличающиеся высокой цитолитической активностью и широким спектром действия [3].

При резком снижении CD3+-, CD4+-лимфоцитов, натуральных киллеров, и высоком содержании апоптирующих (CD95+) клеток показан интерлейкин-1 (Бета-лейкин). Интерлейкин-1-бета служит одним из основных медиаторов развития защитных реакций организма, обладает способностью усиливать лейкопоз, иммуностимулирующим действием, связанным с увеличением функциональной активности различных типов лейкоцитов [4]. Введение в организм Бета-лейкина, с одной стороны, стимулирует неспецифическое звено иммунитета за счет усиления функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов (фагоцитоза и продукции кислородных радикалов), а с другой стороны, приводит к активации клеточного иммунитета, судя по увеличению пролиферации лимфоцитов, продукции ИЛ-2 и экспрессии рецепторов ИЛ-2, нарастанию числа лимфоцитов и NK клеток, уровней ИФН-гамма и других цитокинов.

Литература

1. Saito S., Shima T., Nakashima A. et al. What is the role of regulatory T cells in the success of implantation and end pregnancy? // J. Assist. Reprod. Genet. 2007. Vol. 2. № 9. P. 379–386.
2. Филатов А.В. Дифференцировочные антигены: субпопуляционная организация лимфоцитов человека: дис. ... д-ра мед. наук в форме науч. доклада / А.В. Филатов. М., 1992. 50 с.
3. Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая эффективность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение / В.К. Козлов. СПб., 2002. С. 18.
4. Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения / В.Н. Егорова, А.М. Попович, И.В. Бабаченко и соавт. СПб., 2012. 98 с.