



№ 2/1 (29), 2010 г.

ВЕСТНИК УРАЛЬСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИЧЕСКОЙ НАУКИ

Тематический сборник по аллергологии и иммунологии

Главный редактор:

В.А. Черешнев, академик РАН и РАМН (г. Екатеринбург)

Заместители главного редактора:

В.Г. Климин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); С.М. Кутепов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);

Б.Г. Юшков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

Ответственный секретарь:

С.Л. Леонтьев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

Редакционная коллегия:

Н.А. Агаджанян, академик РАМН (г. Москва); Ф.И. Бадаев, д.м.н. (г. Екатеринбург);

А.Б. Блохин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); В.Н. Большаков, академик РАН (г. Екатеринбург);

О.В. Бухарин, член-корреспондент РАН, академик РАМН (г. Оренбург);

А.М. Дыгай, академик РАМН (г. Томск); В.Н. Журавлев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);

Н.В. Зайцева, член-корреспондент РАМН (г. Пермь); Ю.М. Захаров, академик РАМН (г. Челябинск);

О.П. Ковтун, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); М.И. Прудков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);

К.В. Судаков, академик РАМН (г. Москва); Р.М. Хаитов, академик РАМН (г. Москва);

М.В. Черешнева, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);

В.И. Шевцов, член-корреспондент РАМН (г. Курган);

А.П. Ястребов, член-корреспондент РАМН (г. Екатеринбург)

Редакционный совет:

Я.Б. Бейкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); А.А. Белкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);

С.А. Берзин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Ф.Х. Камилов, д.м.н., профессор (г. Уфа);

Б.А. Кацнельсон, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Л.А. Ковальчук, д.б.н. (г. Екатеринбург);

С.А. Коротких, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); А.И. Кузьмин, к.м.н., доцент (г. Екатеринбург);

С.В. Кузьмин, д.м.н. (г. Екатеринбург); Л.П. Ларионов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);

Г.И. Ронь, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

СРБ и IL-6 ($r=0,6605$), IL-6 и IL-8 ($r=0,5448$), IL-8 и TNF α ($r=0,4948$). Значение КР было достоверно выше в группе больных АС и равнялось 1; 1 $\pm$ 2, значения этого показателя колебались от 0 до 7. Выявлена достоверная корреляция показателя КР с уровнями СРБ ($r=0,5475$), IL-6 ($r=0,6309$), IL-8 ($r=0,7109$), TNF α ($r=0,6195$). Основываясь на уровнях показателей системной воспалительной реакции и значениях КР, наличие СВ выявлено у 11% (2/18) больных АС, у 50% больных признаков системной воспалительной реакции не обнаружено, у 39% (7/18) больных нельзя было точно ни установить, ни опровергнуть наличие СВ.

Таким образом, воспалительная реакция при АС характеризуется экспрессней провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, TNF α , острофазовым ответом и нарушениями в системе гемостаза. СВ имеет место лишь в отдельных случаях (11%), у большинства больных наблюдается локальный синтез отдельных цитокинов без генерализованного вовлечения в патологический процесс клеток вне очага воспаления. Интегральный показатель, коэффициент реактивности, коррелирует с уровнем основных маркеров воспалительной реакции и позволяет характеризовать выраженность системной воспалительной реакции при АС.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гусев Е.Ю. Иммунология системного воспаления / Е.Ю. Гусев, А.В. Осипенко // Иммунология Урала. 2001. № 1. С. 4-8.
2. Гусев Е.Ю. Хроническое системное воспаление, как типовой патологический процесс / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Ю.А. Журавлева, Л.В. Соломатина // Цитокины и воспаление. 2008. Т.7, № 4. С. 3-10.
3. Kim H.R. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in

patients with ankylosing spondylitis (AS) / H.R. Kim, H.Y. Kim, S.H. Lee // Rheumatology. 2006. № 45. P.1197-1200.

Ivanov D.V. Ph.D. Gusev E.J. Ph.D. Sokolova L.A. THE INTEGRAL VALUATION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Summary. The objective of research is to evaluate the chronic inflammatory (CI) reaction in Ankylosing Spondylitis patients, computing integral cytokine parameters.

18 AS patients and 50 healthy donors were observed. The levels of C-reactive protein (CRP), IL-6, IL-8, IL-10, TNF α were measured in blood plasma. For systemic inflammatory reaction integral valuation was used the reactivity coefficient (RC) [Gusev E.J. Jurchenko L.N. Chereshev V.A. Zotova N.V. The systemic inflammation observation methodology // Cytokines and Inflammation. 2008. T.7, № 1. P. 15-23].

In AS patients CRP, IL-6, IL-8 TNF α levels were significantly higher as in the control group. The frequency of D-dimers and IL-8 levels increasing was significantly higher as in control group. The RC value in AS group was 1; 1 $\pm$ 2 (from 0 to 7). The CI was detected in 11% of AS patients, in 39% patients the presence of CI was not exactly estimated, In 50% patients the CI signs were not found.

The inflammatory reaction in AS is characterized by IL-6, IL-8, TNF α expression, acute phase response. The CI occurs only in isolated cases, in the most of patients occurs individual cytokine synthesis. The integral RC using makes possible to characterize chronic systemic inflammatory reaction in AS.

УДК: 616.831-002(045)

Иванов П.В., Бедулева Л.В.

РОЛЬ ИДИОТИП-АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ИНДУКЦИИ АУТОАНТИТЕЛ К БЕЛКАМ МИЕЛИНА У МЫШЕЙ В ОТВЕТ НА ВВЕДЕНИЕ ГЕТЕРОЛОГИЧНОГО ОСНОВНОГО БЕЛКА МИЕЛИНА

ГОУ ВПО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Россия

Резюме. На экспериментальной модели аутоиммунного энцефаломиелита у мышей, вызванного введением гетерологичного основного белка миеллина (ОБМ), проверялась гипотеза, что индукция аутореактивных лимфоцитов к белкам миеллина опосредована через идиотип-антиидиотипические (ИАИ) взаимодействия с лимфоцитами против ОБМ. Показано, что в ответ на введение ОБМ быка в крови мышей обнаруживаются не только антитела к ОБМ быка и ОБМ мыши, но и к миелиновому гликопротеину олигодендроцитов (МОГ). Наблюдался реципрокный характер изменения уровня антител к МОГ и антител к ОБМ, что свойственно для антител, связанных в ИАИ взаимодействиях. Обнаружено, что максимум образования антител к МОГ наблюдался раньше, чем максимум антител к ОБМ быка и ОБМ мыши. Таким образом, полученная кинетика антител позволяет предполагать, что в ответ на иммунизацию ОБМ быка индукция анти-МОГ и анти-ОБМ аутореактивных лимфоцитов опосредована через ИАИ взаимодействия.

Ключевые слова. Аутоиммунный энцефаломиелит, введение гетерологичного основного белка миеллина, кровь мышей.

Одной из экспериментальных моделей рассеянного склероза человека является аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) мышей, вызванный введением гетерологичного основного белка миеллина (ОБМ). Несмотря на то, что основные патологические процессы, приводящие к развитию прогрессирующей демиелинизации хорошо известны, остается невыясненным механизм индукции и развития аутоиммунных реакций при этом заболевании. Существующие объяснения опираются на идею молекулярной мимикрии, согласно которой сходство антигенных детерминант "своего" и "чужого" приводит к развитию иммунного ответа, перекрестно реагирующего на свое. Однако с точки зрения молекулярной мимикрии нельзя объяснить факт появления антител к миелиновому гликопротеину олигодендроцитов (МОГ) в крови мышей в ответ на иммунизацию ОБМ [1]. В то же время показано, что ауторе-

активные лимфоциты могут быть индуцированы через идиотип-антиидиотипические (ИАИ) взаимодействия с лимфоцитами против чужеродных антигенов. Заболеваниями, в развитии которых ИАИ взаимодействиям может быть отведена ключевая роль, являются аутоиммунная гемолитическая анемия [2] и ревматоидный артрит [3].

В данной работе проверялась гипотеза, согласно которой активация аутореактивных лимфоцитов к белкам миеллина в модели ЭАЭ опосредована через идиотип-антиидиотипические взаимодействия с лимфоцитами против гетерологичного ОБМ. При этом лимфоциты связаны ИАИ взаимодействиями в следующую цепочку: лимфоциты против гетерологичного ОБМ – анти-МОГ лимфоциты – аутореактивные лимфоциты против ОБМ мыши. Поэтому целью работы было исследование роли ИАИ взаимодействий в индукции антител к белкам миеллина в модели ЭАЭ мышей, вызванной введением гетерологичного ОБМ. Механизм индукции аутореактивных клонов, опосредованный идиотип-антиидиотипическими взаимодействиями, имеет свои особенности, проявляющиеся в характерной кинетике. Пики образования антиидиотипических антител совпадают с минимумами образования идиотипических антител. В связи с этим была исследована кинетика образования антител против белков миеллина в модели ЭАЭ мышей.

Белых беспородных лабораторных мышей иммунизировали основным белком миеллина быка (Sigma) в дозе 200 мкг в НАФ (Difco) в основание хвоста. Кровь забирали еженедельно из хвоста в течение шести недель. Иммунизацию животных и забор крови проводили под легкой эфирной анестезией. В сыворотке крови определяли антитела к ОБМ быка, к ОБМ мыши, к миелиновому гликопротеину олигодендроцитов МОГ (Sigma) методом иммуноферментного анализа.

В ответ на введение основного белка миеллина быка в крови мышей были обнаружены не только антитела к ОБМ быка и ОБМ мыши, но и к МОГ. Обнаружено, что максимум образования антител к МОГ наблюдался раньше, чем максимум антител к ОБМ

быка и ОБМ мыши. Выявлен реципрокный характер изменения уровня анти-МОГ антител и анти-ОБМ антител. Так максимум антител к МОГ, выявленный на 21 день после иммунизации, соответствовал минимуму антител к ОБМ. Максимум антител к ОБМ выявлен на 35 день после иммунизации и соответствовал минимуму антител к МОГ. Появление антител к МОГ при иммунизации ОБМ, можно объяснить либо образованием антител перекрестно реагирующих с ОБМ и МОГ, либо индукцией анти-МОГ антител опосредованной через ИАИ взаимодействия с лимфоцитами против ОБМ. Выявленный реципрокный характер кинетики анти-МОГ и анти-ОБМ антител свойственен для ответа лимфоцитов связанных в идиотип-антиидиотипических взаимодействиях. Феномен раннего появления антител против МОГ, опережающего иммунный ответ на индуцирующий антиген (ОБМ мыши), не был неожиданным. Ранее на моделях аутоиммунной гемолитической анемии мышей и коллаген-индуцированного артрита крыс нами было показано, что появление аутоантител (антиидиотипических) может опережать образование идиотипических антител против чужеродных антигенов, использованных для иммунизации. Таким образом, полученная кинетика антител в модели ЭАЭ мышей позволяет предполагать, что в ответ на иммунизацию ОБМ мыши индукция анти-МОГ и анти-ОБМ аутореактивных лимфоцитов опосредована через ИАИ взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Natalia A. Ponomarenko, Oxana M. Durova et al. Autoantibodies to myelin basic protein catalyze site-specific degradation of their antigen // Proc Natl Acad Sci USA. 2006. Jan 10; 103(2): 281-6.
2. Menshikov I Beduleva L. Evidence in favor of a role of idiotype network in autoimmune hemolytic anemia induction: theoretical and experimental studies // Int Immunol. 2008. Feb; 20(2): 193-8.

3. Beduleva L., Menshikov I. Role of idiotype-anti-idiotype interactions in the induction of collagen-induced arthritis in rats // Immunobiology. 2010. Feb 15.

Ivanov P., Beduleva L.

ROLE OF IDIOTYPE-ANTI-IDIOTYPE INTERACTIONS IN THE INDUCTION OF AUTO-ANTIBODIES TO PROTEINS OF MYELIN IN MICE IMMUNIZED GETEROLOGIOUS MYELIN BASIC PROTEIN

Udmurt State University, Izhevsk, Russia

Summary. The hypothesis that induction of autoreactive antimyelin lymphocytes are mediated by idiotype-anti-idiotypic interactions with lymphocytes against myelin basic protein (MBP) has been tested in mice model of MBP-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. It was shown the fact of appearance of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) in the serum of the mice besides antibodies to bovine MBP and antibodies to mice MBP after injection of heterologous bovine MBP. Maximal production of antibodies to MBP and antibodies to MOG did not coincide. This fact may be explained by existence of idiotype-anti-idiotype interaction between anti-MBP and anti-MOG lymphocytes. It was found that the peak of antibodies to MOG was earlier than the peak of antibodies to MBP. We suggest that activation of the anti-MOG and anti-MBP autoreactive clones is mediated by idiotype-anti-idiotypic interactions.

УДК 618:177:616.441-008.64:612.017.1-085

Игнатъева И.Ю.

КЛИНИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ НА ФОНЕ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Областной центр планирования семьи и репродукции, ² ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия
Росздрава, г. Оренбург, Россия

Резюме. В работе дана характеристика клинических, гормональных и иммунологических параметров 110 пациенток у женщин с эндокринным бесплодием. При обследовании выявлено: гипоплазия матки – у 29% женщин, поликистоз – 32%, миома матки – 11%, фиброзно-кистозная мастопатия – 29%, АИТ с гипотиреозом – 14%, АИТ с субклиническим гипотиреозом – 11%, гипотиреоз различной степени тяжести – 20%, диффузный нетоксический зоб – 5% и узловой зоб – 11%. При гормональном скрининге повышение ТТГ отмечалось у 55% женщин, высокие титры АТ к ТПО у 67%, сочетание повышения уровня ТТГ с высокими титрами АТ к ТПО было у 14% пациенток. При исследовании иммунного статуса отмечалось увеличение относительного количества лимфоцитов и, напротив, снижение фагоцитарного показателя, относительное содержание Т-лимфоцитов, уровня CD-3 и CD-4 лимфоцитов. В формуле расстройств иммунной системы преобладало увеличение ЦИК и IgM. Указанные особенности гормонального и иммунного статуса могут способствовать более рациональному подходу клиницистов к определению объема обследования женщин с эндокринным бесплодием и к выбору адекватных схем коррекции имеющихся изменений.

Ключевые слова. Женщины с эндокринным бесплодием, гормональный скрининг, иммунный статус, увеличение лимфоцитов, снижение фагоцитарного показателя.

Оренбургская область характеризуется дисбалансом микроэлементов и пониженным содержанием йода в воде и продуктах питания, которые, в свою очередь, приводят к заболеванию щитовидной железы [1]. Заболевания щитовидной железы – одна из наиболее распространенных причин эндокринного бесплодия [2, 3].

Целью работы являлась характеристика клинических, гормональных и иммунологических параметров у женщин с эндокринным бесплодием, проживающих в регионе с умеренной йодной недостаточностью.

В работе был проведен анализ клинико-лабораторных показателей у 110 женщин с эндокринным бесплодием. В анализ были включены

больные с нарушением менструально-овариальной функции. Возраст пациенток составил 20-39 лет, длительность бесплодия от 1,5 до 7 лет. Трубный и мужской факторы бесплодия были исключены. Всем женщинам, находившимся под наблюдением, были проведены общеклинические и гинекологические исследования, УЗИ органов малого таза, щитовидной железы. Все пациентки консультированы эндокринологом. Для исключения воспалительного процесса гениталий проведены бактериологические исследования отделяемого из влагалища и цервикального канала и определение антител в сыворотке крови к возбудителям инфекций, передающихся половым путем. Исследование гормонального статуса включало в себя определение в сыворотке крови уровней трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоглобулину (АТкТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТкТПО), пролактина (Прл), 17-ОН прогестерона (17-ОН), эстрадиола (Э), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) изучался в реакции иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител («Сорбент»). Уровень иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определялся в реакции иммунодиффузии (Manchini G, 1965), содержание циркулирующих иммунных комплексов – в реакции преципитации с раствором полиэтиленгликоля (Haskova V., 1978). Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови была оценена путем определения фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса по отношению к тест-культуре *St. aureus* и с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия.

При клиническом обследовании эндокринологом женщин с нарушением менструально-овуляторной функции было выявлено: у 14% пациенток – АИТ с гипотиреозом, у 11% – АИТ с субклиническим гипотиреозом, 25% женщин являлись носителями антител к ТПО в высоких титрах. Узловой зоб наблюдался у 11% пациенток, диффузный нетоксический зоб у 5% женщин. У 20% обследуемых больных наблюдался гипотиреоз различной степени тяжести. Анализ полученных результатов показал, что у обследованных женщин первичное и вторичное бесплодие наблюдалось почти в равных количествах (52% и 48%),