УДК 618.3-06.616.98:578.825.11

# ИММУННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОБОСТРЕНИЕ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

**М.Т. Луценко, А.С. Соловьева**

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН*
lucenkomt@mail.ru

**Установлено, что при обострении герпес-вирусной инфекции во время гестации происходят тяжелые изменения в иммунной системе беременных. Обострение герпес-вирусной инфекции сопровождается снижением в периферической крови содержания IL-2 и резким повышением IL-1, NK CD16, а также TNFα.**

**Ключевые слова: иммунные показатели, герпес, интерлейкины.**

# IMMUNE CHANGES IN PERIPHERAL BLOOD PREGNANT, TRANSFERRED AN AGGRAVATION DURING THE PERIOD GESTAZEI A HERPES-VIRUS INFEKTION

**M.T. Lutsenko, A.S. Solovieva**

*Far Eastern Research Center for Physiology and Respiratory Pathology of SB RAMS*
lucenkomt@mail.ru

**It is established that at an aggravation of a herpes-virus infection in time gestation occur heavy to changes to immune system pregnant. An aggravation herpes-virus infection it is accompanied by decrease in peripheral blood of the contents IL-2 and sharp increase IL-1, NK CD16 and TNFα.**

**Key words: immune parameters, herpes, interleukine.**

Гуморальный иммунный ответ подразумевает продукцию специфических антител в ответ на воздействие чужеродного антигена. Основную роль в этой реакции играют В-лимфоциты, которые под влиянием антигенного стимула дифференцируются в антителопродуценты. При этом в содружество к В-лимфоцитам подключаются Т-хелперы и антигенпрезентирующие клетки [2, 3, 4].

Задачей настоящего исследования является показать участие и характер функционирования основных иммунных факторов при обострении во время беременности герпес-вирусной инфекции.

Иммунная реакция начинается с распознавания чужеродного антигена и связывания его со специфическим рецептором на мембране зрелого лимфоцита. Такие специфические рецепторы предсуществуют на мембранах лимфоцитов уже до встречи с антигеном [1]. Связывание антигена с антигенраспознающим рецептором активизирует лимфоцит и усиливает его пролиферацию, что приводит к накоплению клона

антигенспецифических лимфоцитов и приобретению ими эффекторных функций. Антиген в конечном итоге обречен на элиминацию с участием в этом процессе фагоцитарных клеток NK-лимфоцитов [5, 6]. Ключевой момент специфического иммунного ответа — это ответ CD4-лимфоцитов хелперов на распознавание антигена. Дифференцировка CD4-лимфоцитов контролируется цитокинами, образующиеся в ходе воспалительной реакции в присутствие IL-12 и IL-γ. CD-лимфоциты дифференцируются в воспалительные TH-клетки, которые начинают продуцировать IL-2 и IL-γ.

**Материалы и методы исследования**

Всего обследовано 210 беременных в возрасте от 18 до 35 лет, находящихся на различных этапах. Исследования проводились на базе стационара акушерского отделения клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН. Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266.

Изучение иммунного статуса беременных осуществляли с помощью стандартных и унифицированных тестов 1-го и 2-го уровней по Р. Хаитову. IL-2 определяли с использованием моноклональных антител фирмы ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург); иммуноглобулины IFNγ, IL-1, IL-4, IL-8 — с использованием наборов моноклональных антител фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); TNFα — с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Все исследования проводились на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01,

**Таблица 1**

**Активность интерлейкинов у беременных с герпес-вирусной инфекцией, пг/мл**

| Интерлейкины | Обострение в I триместре (1:12800) | Через 1 мес. после обострения | Обострение в III триместре (1:12800) | Контроль |
|---|---|---|---|---|
| IL-1 | 80,0±1,9 p<0,001 | 18,6±1,2 p<0,001 | 74,95±1,4 p<0,001 | 14,7±0,5 |
| IL-2 | 15,0±2,9 p<0,001 | 529,5±12,3 p<0,001 | 101,0±2,0 p<0,001 | 38,4±0,9 |
| IL-4 | 35,5±1,1 p<0,001 | 28,9±0,9 p<0,01 | 33,0±1,8 p<0,001 | 24,5±1,2 |
| IL-8 | 102,5±5,8 p<0,001 | 12,6±2,0 p<0,05 | 44,0±0,9 p<0,001 | 18,0±0,6 |
| TNFα | 90,4±2,8 p<0,001 | 13,7±0,6 | 51,5±1,9 p<0,001 | 12,0±0,7 |
| ИФНα | 52,0±1,4 p<0,001 | 51,5±1,6 p<0,001 | 60,4±2,2 p<0,001 | 44,0±1,1 |
| ИФНγ | 450,0±0,001 p<0,001 | 130,2±2,1 p<0,05 | 480,5±20 p<0,001 | 138,9±2,4 |

*Примечание: p<0,05; p<0,01; p<0,001 — статистически достоверные различия по сравнению с контролем*

ЗАО «Пикон» (Москва). Одновременно проводились исследования на проточном цитофлюориметре «Beckman Coulter Epics XL-MCL» (USA). Титр антител к вирусу герпеса определяли иммуноферментным методом (ИФА) на спектрофотометре «Stat-Fax-2100» (США).

**Полученные данные**

При обострении герпес-вирусной инфекции (титр антител — 1:12800) количество IL-2 увеличивается в периферической крови до 101,0±2,0 пг/мл. После стихания процесса содержание IL-2 снижается до 38,4±0,9 пг/мл. Аналогичная картина наблюдается и в адрес INFγ. На высоте обострения герпес-вирусной инфекции количество γ-интерферона возрастает до 480,5±20,0 пг/мл. Через месяц после воспаления содержание его снижается до 138,9±2,4 пг/мл (табл. 1). Следует отметить, что содержание CD4-лимфоцитов на пике герпес-вирусной воспалительной реакции у беременных составило 42,6±1,2 (контроль — 50,0±1,4 %). В периферической крови увеличивается содержание NK CD16 до 15,8±0,7 (контроль — 10,0±0,1%) (табл. 2). В присутствии IL-4 CD-лимфоциты дифференцируются в хелперы TH-2, которые начинают продуцировать IL-4, IL-5, IL-6 и TNFα. В силу этих обстоятельств запускается реакция гуморального иммунного ответа — синтез специфических антител иммуноглобулинов.

Продукция иммуноглобулинов при обострении герпес-вирусной инфекции выглядит следующим образом: IgM при обострении увеличивается до 2,72 усл. ед. (контроль — 1,81 усл. ед.), IgG остается в пределах — 13,1 усл. ед., а IgA снижается при герпес-вирусной инфекции до 1,18 усл. ед. (контроль — 2,13 усл. ед.).

**Таблица 2**

**Показатели клеточного иммунитета у беременных с обострение герпес-вирусной инфекции с различной интенсивностью титра антител, % (метод лазерной проточной цитофлюориметрии)**

| | CD19+, CD3— В-лимфоциты | CD3+, CD19— Т-лимфоциты | CD3+, CD4+ Т-хелперы | CD3+, CD8— Т-супрессоры | CD3—, CD16+ NK | CD3+, CD56+ T-NK | CD3—, CD25+ | CD3+ HLA DR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I триместр (титр антител — 1:12800) | 14,3±0,8 p<0,001 | 52,1±1,2 p<0,001 | 42,6±1,2 p<0,001 | 9,5±0,9 p<0,001 | 15,8±0,7 p<0,001 | 14,4±0,8 p<0,001 | 12,5±0,4 p<0,001 | 8,4±0,4 p<0,001 |
| II триместр (титр антител — 1:3200) | 15,4±0,8 p<0,05 | 62,2±1,4 p<0,001 | 48,5±0,9 p<0,001 | 13,7±1,4 p<0,001 | 12,8±0,3 p<0,001 | 13,1±0,4 p<0,001 | 11,14±0,8 p<0,001 | 8,1±0,9 p<0,001 |
| III триместр (титр антител — 1:1800) | 15,8±1,1 p<0,05 | 65,0±1,3 p<0,001 | 46,9±0,6 p<0,001 | 18,1±1,1 p<0,001 | 11,8±0,5 p<0,01 | 12,0±0,2 p<0,001 | 8,7±0,7 p<0,001 | 5,8±0,8 p<0,001 |
| Контроль | 19,6±1,2 | 70,9±0,9 | 50,0±1,4 | 20,0±1,5 | 10,0±0,1 | 12,0±0,1 | 2,0±0,1 | 4,5±0,6 |

*Примечание: p<0,05, p<0,01, p<0,001 — статистически достоверные различия по сравнению с контролем*

Выработка IgG и IgA остается сниженной, несмотря на обострение инфекции. Нарушения специфического клеточно-обоснованного иммунного ответа могут быть следствием вмешательства инфекционного начала, которое препятствует транскрипции антител, а также складывается ситуация, когда нарушается экспрессия иммуноглобулинов на клеточных мембранах. Возбудители герпеса способны снижать экспрессию антигенов MHC I и II классов адгезионных молекул ICAM-I и LFA3.

Заключительная часть нарушений связана с генетическими или приобретенными дефектами продукции иммунокомпетентных клеток или их функций. Среди факторов, предрасполагающих к развитию иммунодефицитов, наиболее вероятными нужно считать генетические дефекты и факторы окружающей среды. Следует обратить особое внимание на социальные причины: алкоголизм, наркомания, табакокурение, которые могут стать провоцирующими в обострении персистирующих инфекций организма.

Вследствие токсического действия продуктов возбудителя на лимфоидную систему подавляется не только секреторная активность иммунокомпетентных клеток, но и снижается уровень их образования.

Так, при высокой степени агрессивности герпес-вирусной инфекции (титр антител — 1:12800) подавляется выработка В-лимфоцитов до 14,3±0,8% (контроль — 19,6±1,2). Следовательно, выработка IL-2 снижается в организме. Как показывают исследования, при вспышке герпес-вирусной инфекции содержание IL-2 в периферической крови снижается до 15,0±2,9 пг/мл, и только через месяц, после обострения его выработка восстанавливается до 529,5±12,3 пг/мл.

Количество Т-хелперов снижается с 50,0±1,4% (контроль) до 42,6±1,2% при обострении герпес-вирусной инфекции (табл. 2).

Макрофаги принимают самое активное участие в неспецифической защите от вируса герпеса, запуская иммунный ответ. На мембране микрофагов экспрессированы различные рецепторы для захвата микроорганизмов: манозный рецептор (MMR), scavenger-рецептор (MSR); рецепторы для бактериальных липополисахаридов (CD14).

Экспрессия всех этих рецепторов регулируется воспалительными цитокинами. Экспрессией их определяется роль макрофагов как барьера на пути проникновения и распространения в организме различных возбудителей.

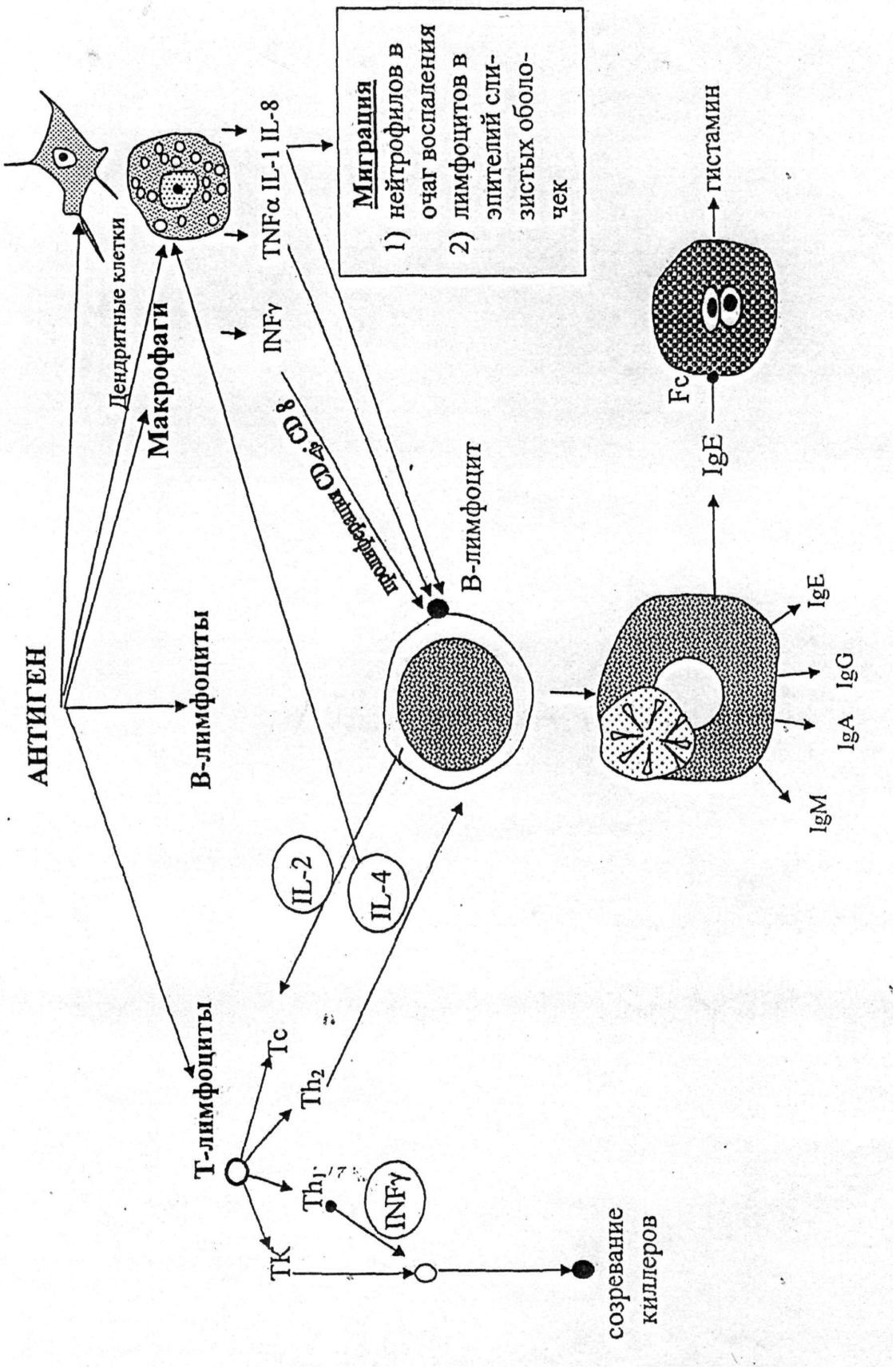
Взаимодействие микроорганизма с макрофагами влечет за собой несколько следствий. Микроорганизм захватывается и переваривается внутри макрофага (рисунок 1 а,б). Макрофаги помимо этого антигена презентуют на поверхность клеточной мембраны, в силу чего осуществляется взаимодействие его с Т-лимфоцитами (схема 1).

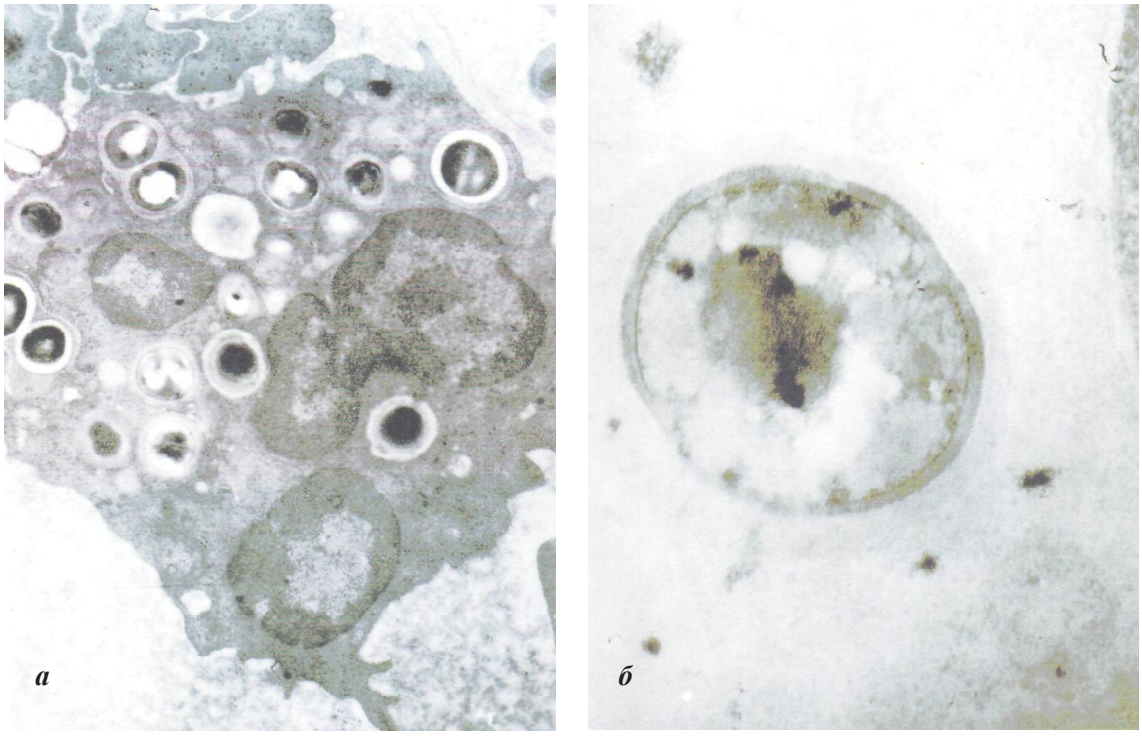
На мембране макрофагов экспрессированы рецепторы для многих регулирующих цитокинов, главным среди которых является TNFγ.

Среди продуктов секреции макрофагов главное место занимают противовоспалительные продукты: IL-1, IL-6, TNF, IL-8, а также противовоспалительные цитокины: IL10, TGF. Продукты макрофагов обеспечи-

Схема 1

ДЕЙСТВИЕ АНТИГЕНА ВИРУСА ГЕРПЕСА НА ЛИМФОИДНЫЙ АППАРАТ






*Макрофаги периферической крови беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции:* ***а*** *— макрофаг, поглотивший большое количество продуктов тканевого распада и возбудителей инфекционного процесса. Увел. ×5000;* ***б*** *— фагосома, внутри которой остатки непереваренного продукта. Электронная микроскопия. Увел. × 25000*

вают адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов и последующую трансэндотелиальную миграцию — TNF, IL-8.

На инфекционное начало (герпес-вирусная инфекция) клетки отвечают спонтанным синтезом IL-1. IL-1 входит в группу противовоспалительных цитокинов со способностью стимулировать Т- и В-лимфоциты, усиливать клеточную пролиферацию, инициировать или супрессировать экспрессию отдельных генов. С повышением уровня этого цитокина в крови происходит активация эндотелиальных клеток с повышением на их поверхности адгезионных молекул, активация нейтрофилов, синтез коллагенов.

В период обострения герпес-вирусной инфекции у беременных в периферической крови отмечается увеличение IL-1 до 80,0±1,9 пг/мл (контроль — 14,7±0,5).

Дисфункция макрофагов становится следствием дефектов гуморальных факторов. Снижение защитных факторов макрофагов наступает вследствие подавления активности миэлопероксидазы, глюкоза-6-сульфата, дегидрогеназы, кислой и щелочной фосфатаз. У беременных при обострении герпес-вирусной инфекции содержание фермента глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы снижается до 36,39±1,95 МЕ/л$10^9$ эритроцитов (контроль — 79,4±2,1 МЕ/л$10^9$ эритроцитов).

При этом одновременно в периферической крови нарастает содержание TNFα.

**Выводы**

Вспышка герпес-вирусной инфекции во время беременности является тяжелым осложнением для иммунной системы организма. Прежде всего подавляется выработка антител к вирусному антигену: снижается процентное содержание В-лимфоцитов и секреция IL-2. Подавляется активность фагоцитарной активности. Наряду с этим в периферической крови увеличивается содержание патологически действующих компонентов: TNFα, IL-1, IL-4, IL-8.

**Список литературы**

1. Ершов Ф.И., Наровлянский М.В., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т.3. — Вып. 3 (1). — С. 3–8.

2. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. — СПб.: Лань, 1999. — 190 с.

3. Луценко М.Т. Вирусные заболевания дыхательной системы беременной и проблемы фетоплацентарной недостаточности // Бюл. физиол. и патол. дыхания. — 2003. — Вып.13. — С. 7–12.

4. Луценко М.Т., Соловьева А.С. Механизмы изменений иммунной системы у беременных с герпес-вирусной инфекцией. — Благовещенск: ДНЦ ФПД СО РАМН, 2007. — 170 с.

5. Лыков А.П., Козлов В.А. Натуральные киллеры и гемопоэз // Иммунология. — 2001. — №1. — С. 10–14.

6. Новицкий В.В., Наследникова И.О. Изменения продукции иммунорегуляторных цитокинов мононуклеарами крови при хронической герпес-вирусной инфекции // Клин. лабор. диагностика. — 2005. — №5. — С. 43–45.