



УДК 616-097.3:618.2/.3

**Р.С. ЗАМАЛЕЕВА<sup>1</sup>, В.К. ЛАЗАРЕВА<sup>1</sup>, Н.А. ЧЕРЕПАНОВА<sup>2</sup>, А.В. ФРИЗИНА<sup>2</sup>, М.Е. ЖЕЛЕЗОВА<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия, 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 51<sup>2</sup>Волжская ЦГБ, 425005, г. Волжск, ул. Крылова, д. 6<sup>3</sup>Республиканская клиническая больница № 2, 420043 г. Казань, ул. Чехова, д. 1а

## Современные представления о влиянии регуляторных аутоантител на развитие гестационного процесса

**Замалева Роза Семеновна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, тел. (843) 236-46-41, e-mail: zamaleewa@rambler.ru<sup>1</sup>

**Лазарева Венера Камильевна** — врач акушер-гинеколог, соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 1, тел. +7-961-379-75-97, e-mail: Venera-Lazareva@mail.ru<sup>1</sup>

**Черепанова Наталья Александровна** — кандидат медицинских наук, заведующая родильным отделением, тел. +7-961-376-96-06, e-mail: nat26@list.ru<sup>2</sup>

**Фризина Анастасия Владимировна** — врач акушер-гинеколог, тел. +7-905-182-53-03, e-mail: nastja-frizina@rambler.ru<sup>2</sup>

**Железова Мария Евгеньевна** — врач акушер-гинеколог, тел. +7-919-627-13-66, e-mail: gelezovaam@gmail.com<sup>3</sup>

*Естественные регуляторные аутоантитела являются одними из основных молекулярных инструментов иммунной системы в контроле за поддержанием постоянства внутренней среды организма. В связи с тем, что стойкие изменения в содержании регуляторных аутоантител возникают в периоде доклинических, принципиально устранимых нарушений, большой научный и практический интерес представляют особенности содержания различных аутоантител при нормальной и осложненной беременности.*

**Ключевые слова:** регуляторные аутоантитела, осложнения беременности, нарушения иммунорегуляции.

**R.S. ZAMALEEVA<sup>1</sup>, V.K. LAZAREVA<sup>1</sup>, N.A. CHEREPANOVA<sup>2</sup>, A.V. FRIZINA<sup>2</sup>, M.E. ZHELEZOVA<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, 51 Bolshaya Krasnaya St., Kazan, Russian Federation 420015<sup>2</sup>Volzhsk Central Clinical Hospital, 6 Krylova St., Volzhsk, Russian Federation 425005<sup>3</sup>Republican Clinical Hospital № 2, 1a Chekhova St., Kazan, Russian Federation 420043

## Contemporary concept of the impact of regulatory autoantibodies to gestational process

**Zamaleeva R.S.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, tel. (843) 236-46-41, e-mail: zamaleewa@rambler.ru<sup>1</sup>

**Lazareva V.K.** — obstetrician-gynecologist, external doctorate student of the Department of Obstetrics and Gynaecology № 1, tel. +7-961-379-75-97, e-mail: Venera-Lazareva@mail.ru<sup>1</sup>

**Cherepanova N.A.** — Cand. Med. Sc., Head of the maternity department, tel. +7-961-376-96-06, e-mail: nat26@list.ru<sup>2</sup>

**Frizina A.V.** — obstetrician-gynecologist, tel. +7-905-182-53-03, e-mail: nastja-frizina@rambler.ru<sup>2</sup>

**Zhelezova M.E.** — obstetrician-gynecologist, tel. +7-919-627-13-66, e-mail: gelezovaam@gmail.com<sup>3</sup>

*Regulatory natural autoantibodies are one of the basic molecular instruments of immune system to monitor the persistence of an internal milieu. Taking into account the fact that persistent changes in the content of regulatory autoantibodies occur during preclinical removable disturbances, the big scientific and practical interest is represented by specialities of the content of various autoantibodies at the normal and complicated pregnancy.*

**Key words:** regulatory autoantibodies, pregnancy complications, disorders of immune regulation.

Одними из основных молекулярных инструментов иммунной системы в контроле за антигенно-молекулярным гомеостазом организма и регуляции его функций являются естественные аутоантитела, взаимодействующие с молекулами соб-

ственного организма [1]. Еще недавно считалось, что их образование является результатом каких-то патологических изменений в организме человека [2]. В то же время другие авторы утверждали, что выработка аутоантител является фи-



зиологическим свойством нормальной иммунной системы или защитной реакцией, направленной на сохранение и поддержание постоянства внутренней среды организма [3, 4]. В 80–90-х годах было экспериментально доказано, что в организме здоровых людей постоянно присутствуют аутоантитела к ДНК, гистонам, белкам цитоскелета, многим ферментам и другим компонентам клеток собственного организма [5, 6]. Их синтез поддерживается в определенных границах или уровнях, необходимых для выполнения регуляторных функций, а их гиперпродукция (равно как и гипопродукция) могут вести к развитию тех или иных патологических состояний [7]. Репертуары аутоантител являются очень сходными у всех здоровых лиц разного возраста, их наборы формируются во внутриутробном периоде, а выявляемые небольшие различия отражают иммуно-метаболическую индивидуальность [8]. Развитие самых разных заболеваний базируется на стойких нарушениях синтеза и/или распада молекулярных компонентов в определенных популяциях клеток нашего тела и сопровождается активацией апоптоза клеток того или иного органа. Эти нарушения, начинающиеся задолго до клинической манифестации болезни, находят отражение во вторичных изменениях продукции определенных естественных аутоантител, специфичных для каждой формы патологии [9].

Самые разные виды аутоантител постоянно присутствуют в любой пространственной точке кровотока: капиллярного, венозного или артериального. В результате, оценив содержание аутоантител, направленных к тем или иным антигенам клеток сердца, мозга, печени, почек, легких и т.п., присутствующих в любой порции крови, мы получаем возможность судить о функциональном состоянии соответствующих органов и организма в целом. Причем в большинстве случаев каких-либо патологических аутоантител не синтезируется, а имеется лишь патологическое изменение уровней продукции и секреции аутоантител определенной специфичности, приводящее к формированию органной патологии [1, 9]. Это позволяет предполагать, что общеорганизменная система аутоантител (Иммункулус) формирует своего рода голографический образ молекулярных особенностей нашего тела в каждый данный момент времени в любом пространстве кровотока [7]. Вторичные «деформации» Иммункулуса, сопровождающие болезнь (отклонения от исходной голографической матрицы), могут служить пусковыми стимулами для индукции репаративно-компенсаторных процессов, призванных восстановить нарушенный гомеостаз, продлить «инерцию здоровья» или полностью компенсировать возникшую патологию, т.е. имеют адаптивный характер [7, 9–11]. За патологическими изменениями продукции тех или иных антигенов обязательно следуют изменения продукции и сывороточного содержания естественных аутоантител. Например, поражение стенок сосудов (васкулиты и васкулопатии) самой разной этиологии сопровождается повышенной экспрессией на клетках эндотелия сосудов некоторых анионных белков нейтрофилов. Клинически выраженные признаки васкулита той или иной локализации проявляются спустя месяцы. Выявляя же стойкое повышение сывороточного уровня аутоантител — маркеров васкулита, васкулопатий (так называемых

ANCA), мы можем обнаружить процесс еще в «немом», доклиническом периоде [9].

Важно, что стойкие изменения в репертуарах аутоантител возникают в периоде доклинических, принципиально устранимых нарушений, таким образом, выявление маркерных изменений в системе естественных аутоантител позволяет создать профилактический подход к патологии, направленный на предотвращение самой угрозы развития болезни [9].

#### **Аутоантитела и беременность**

С точки зрения иммунологии репродукции большой интерес представляют изменения со стороны естественных регуляторных аутоантител, ответственных за процессы эмбриогенеза [9]. Уровень некоторых материнских эмбриотропных антител (антител класса IgG, синтезируемых в организме матери, проникающих трансплацентарно к плоду и влияющих на его развитие) является важным, возможно, ведущим фактором, определяющим нормальное или аномальное развитие беременности [9, 12, 13].

Патологические последствия повышенных титров антител к нуклеиновым кислотам ДНК и, в частности, негативное значение избытка таких антител для развития беременности известно давно и является частным проявлением нарушений иммунорегуляции [9]. Продуцируемые организмом женщины некоторые белки, пептиды, стероиды и другие соединения, в функциональном смысле объединенные термином «факторы дифференцировки и морфогенеза», принимают непосредственное участие в механизмах регуляции течения беременности и развития плода [14–16]. Ряд из них участвуют в регуляции экспрессии генов раннего развития. Другие модулируют упорядоченную межклеточную адгезию формирующихся органов и тканей, либо определяют росто-каудальную поляризацию зародыша или участвуют в других событиях раннего онтогенеза [14]. Врожденные или приобретенные изменения в организме женщины, приводящие к нарушениям в продукции таких регуляторов развития, могут быть фатальными для нормальной репродукции [9].

В исследованиях разных авторов было установлено, что существенные различия между сыворотками женщин с нормальным и неблагоприятным исходом беременности, касаются прежде всего содержания естественных антител класса IgG, направленных к белкам ХГЧ, ДНК, коллагену, фосфолипидам и фосфолипидсвязывающему бета2-гликопротеину, антителами к бета2-гликопротеину. Помимо таких антител-регуляторов, важных для обеспечения нормального развития беременности, выделена гетерогенная группа эмбриотропных материнских аутоантител, способных нарушать развитие беременности [9]. Исследование комплекса вышеуказанных аутоантител используется на практике для оценки риска осложнений беременности и носит название ЭЛИ-П-Комплекс.

По данным М.А. Нюхнина [17], установлено, что лишь у 7,4% беременных с отягощенным акушерским анамнезом содержание эмбриотропных антител соответствует нормативным значениям. При этом для развития беременности у женщин со сниженным уровнем антител характерна угроза прерывания беременности, гестозы, плацентарная недостаточность. Повышение содержания связано с самопроизвольным абортom.



Среди женщин, подвергавшихся процедуре ЭКО два, три или более раз, стойкое повышение ауто-АТ к ХГЧ встречалось более чем в 10 раз чаще, чем в популяции (2%), и характеризовалось более высокими значениями специфической иммунореактивности [18].

По данным О.Ф. Серовой [19], как избыточная продукция эмбриотропных антител, так и их недостаток пагубно сказываются на развитии эмбриона и плода, и с повышенной частотой приводят к внутриутробной гибели плода или порокам развития.

Аутоантитела могут влиять на все функционально-структурные компоненты гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный, противосвертывающий и фибринолитическую системы [12, 20, 21].

При исследовании содержания аутоантител к белку S100, ДНК, В2 гликопротеину, Fc фрагментам иммуноглобулинов у женщин с отягощенным акушерским анамнезом (внутриутробной гибелью плода, самопроизвольными и искусственными абортами, привычным невынашиванием, преждевременными родами) обнаружены нарушения иммунорегуляции в виде снижения уровня эмбриотропных аутоантител — у 16,8%, повышения — у 56,1%, дисбаланса значений — у 19,7%. Отсутствие нарушений иммунорегуляции установлено лишь у 7,4% женщин. Для развития беременности у женщин со сниженным уровнем антител характерна угроза прерывания беременности, гестозы, плацентарная недостаточность. Повышение содержания антител связано с самопроизвольным абортom и хронической плацентарной недостаточностью. Дисбаланс аутоантител сопровождается привычным невынашиванием, неразвивающейся беременностью и гестозом. При пониженном уровне антител синдром ДВС развился у 63% беременных, при повышенном — у 59%, а при дисбалансе уровней антител — у 91%. Наиболее тяжелые изменения в системе гемостаза отмечены у женщин с дисбалансом и патологически повышенным уровнем антител [17].

Активно изучается роль естественных аутоантител в развитии гестоза, как одного из наиболее тяжелых акушерских осложнений. Исследована взаимосвязь между возникновением гестоза и уровнем аутоантител к b2-гликопротеину, суммарным фосфолипидам, МР-65, ДНК, GFAP, NOS, ANCA, NF-200. У 64% беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией за 3-4 недели до появления первых клинических симптомов преэклампсии выявлено преобладание дисбаланса регуляторных аутоантител со снижением содержания аутоантител к МР-65, NOS, ANCA, NF-200, и GFAP и повышением — к ДНК, СФЛ, и  $\beta$ 2-ГП а также выраженное снижение уровней всех аутоантител у 30% [12, 22, 23].

По данным Макарова О.В., Богатырева Ю.А., Осиповой Н.А. [24], определение сывороточного содержания аутоантител класса IgG к двуспиральной ДНК, антигенам мембран тромбоцитов (TrM-001-15; TrM-015-12), антигенам почек (KiM-05-300, KiS-07-120) и антигену митохондрий печени (HMMP) обеспечивает оптимизацию дифференциальной диагностики преэклампсии и хронических гипертензивных состояний у женщин в сроки 24-36 недель беременности, дает возможность прогнозировать развитие и тяжесть

преэклампсии за 2-4 недели до появления первых клинических симптомов данной патологии, улучшить перинатальные исходы, снизить материнскую и младенческую заболеваемость и смертность.

Нарушения в сывороточном содержании эмбриотропных аутоантител на начальных этапах беременности позволяют оценивать риски развития преждевременной отслойки плаценты, преэклампсии, а динамика изменения может служить критерием адекватности проведенного лечения и прогноза исхода беременности. Как избыток, так и недостаток продукции эмбриотропных аутоантител сопровождаются нарушениями гемостаза [24]. В зависимости от уровней аутоантител можно провести дифференциальную диагностику между гестозом и хроническими гипертензивными состояниями, что определяет тактику лечебных мероприятий и прогноз в отношении дальнейшего ведения беременности [12, 24].

Изменения содержания естественных аутоантител у беременных в III триместре, характеризующиеся выраженным снижением уровней аутоантител к белкам тромбоцитов (Trm), в сочетании со значительным повышением аутоантител к суммарным фосфолипидам предшествовали массивному кровотечению в родах у 87% пациенток, тогда как изолированное повышение аутоантител к белкам тромбоцитов наблюдалось у беременных с умеренной кровопотерей [25].

Особый интерес представляют исследования, позволяющие прогнозировать состояние внутриутробного плода с учетом уровней аутоантител, определяемых в крови беременных женщин. Повышенный уровень аутоантител к основному белку миелина, белку S100, фракциям анионных негистоновых белков хроматина и мембранных белков головного мозга в сыровотке крови у беременных женщин являлся, по данным Бесединой М.В. [26], прогностическим критерием возникновения внутриутробной гипоксии плода, а при сниженном уровне вышеуказанных аутоантител у беременных была отмечена повышенная заболеваемость новорожденных.

Установлено, чем более выражены иммунные нарушения в организме беременных женщин, проявляющиеся отклонениями в содержании эмбриотропных антител, тем в меньшем проценте случаев рождаются здоровые дети [27, 28].

Для прогнозирования перинатальной патологии Тареева Т.Г. с соавторами [29] использовали определение аутоантител к белкам ОБМ и S-100. По данным авторов, проведение адекватных лечебно-профилактических мероприятий беременным с отклонениями в содержании вышеуказанных аутоантител позволило сократить частоту тяжелых форм внутриутробной инфекции с 26 до 11%; частоту перинатальной патологии с 25 до 13%.

Таким образом, исследования, направленные на идентификацию регуляторных аутоантител, проникающих из организма матери к плоду, и подробное систематическое изучение зависимости нормального течения гестационного процесса от содержания в кровотоке матери определенных видов регуляторных аутоантител способствуют поиску новых путей к максимально раннему выявлению групп риска и диагностике патологии беременности и внутриутробного плода.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Poletaev A.B., Churilov L.P. Immunophysiology, natural autoimmunity and human health // Вестник Международной академии наук (Русская секция). — 2009. — № 1. — С. 11-16.
2. Shoenfeld Y. Etiology and pathogenetic mechanisms of the antiphospholipid syndrome unraveled / Y. Shoenfeld // Trends in Immunology. — 2003. — Vol. 24, № 1. — P. 2-4.
3. Schwarts R.S. Anti-DNA antibodies and the problem of autoimmunity / R.S. Schwarts // Cell Immunol. — 1986. — Vol. 99, № 1. — P. 38-43.
4. Takeuchi Y. Autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of women with a history of pregnancy loss or preeclampsia / Y. Takeuchi // Journal of Reproductive Immunology. — 1988. — Vol. 2. — P. 234-239.
5. Lacroix-Desmazes S. Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals / S. Lacroix-Desmazes, S.V. Kaveri, L. Mouthon et al. // J. Immunol. Methods. — 1998. — Vol. 216. — P. 117-137.
6. Полетаев А.Б. Регуляторные ауто-АТ / А.Б. Полетаев // Сб. научн. трудов: Моноклональные антитела в нейробиологии. — Новосибирск, 1995. — С. 37-47.
7. Poletaev A., Osipenko L. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus) // Autoimmunity Review. — 2003. — Vol. 2, 5. — P. 264-271.
8. Мальцев С.В., Полетаев А.Б., Мансурова Г.Ш. Диагностическое и прогностическое значение определения естественных аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 6. — P. 60-64.
9. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) / А.Б. Полетаев. — М.: Миклош, 2010. — 218 с.
10. Cohen I.R. The Immunological homunculus speaks in microarray / I.R. Cohen // Natural autoimmunity in physiology and pathology abstracts. — 2005. — P. 13.
11. Zaichik A.Sh. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease / A.Sh. Zaichik, L.P. Churilov, V.J. Utekin // Pathophysiology. — 2008. — Vol. 15. — P. 191-207.
12. Замалева Р.С. Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза / Р.С. Замалева, Л.И. Мальцева, Н.А. Черепанова, С.В. Букатина, М.А. Нюхнин // Практическая медицина. — 2009. — № 2 (34). — С. 68-71.
13. Dennenberg V. The role of the uterine environment upon instrumental fear conditioning in autoimmune mice // Сб.: Условный рефлекс в системе нейронаук. — Ленинград, 1991. — С. 37-38.
14. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. — М.: Мир, 1989. — С. 274-314.
15. Smith C. Pregnancy complicated by plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency / C. Smith, Y.S. Thornton // South Med J. — 2010. — Vol. 103, № 12. — P. 1259-60.
16. Сухих Г.Т. Иммунология беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько. — М.: РАМН, 2003. — 400 с.
17. Нюхнин М.А. Клиническое значение оценки содержания естественных аутоантител для оптимизации тактики ведения беременных с отягощенным акушерским анамнезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Нюхнин. — Казань, 2007. — 24 с.
18. Полетаев А.Б. Аутоантитела и иммунопатология беременности / А.Б. Полетаев, Ф.Алиева // Практическая медицина. — 2010. — № 4(43). — С. 20-24.
19. Серова О.Ф. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Ф. Серова. — М., 2000. — 46 с.
20. Мерзлякова А.А. Аутоантитела к нативной ДНК при синдроме задержки развития плода / А.А. Мерзлякова, А.Ф. Добротина, В.В. Немов, С.Г. Ивашкина // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». — М.: МИК, 2002. — С. 421.
21. Taylor R.N. Review: Immunobiology of preeclampsia / R.N. Taylor // American Journal of Reproductive Immunology. — 1997. — Vol. 37, № 1. — P. 79-86.
22. Сидорова И.С. Лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза в акушерско-гинекологической практике / И.С. Сидорова, Т.В. Овсянникова, Н.А. Шешукова // Гинекология. — 2005. — Т. 7, № 2.
23. Черепанова Н.А. Клиническое значение уровней регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Черепанова. — Казань, 2008. — 24 с.
24. Макаров О.В., Богатырев Ю.А., Осипова Н.А. Значение аутоантител в патогенезе преэклампсии // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 4-1. — С. 16-21.
25. Букатина С.В. Клиническое значение уровней регуляторных аутоантител для оценки риска развития кровотечения в родах и послеродовом периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Букатина. — Казань, 2011. — 24 с.
26. Беседина М.В. Влияние материнских аутоантител к белкам нервной ткани и белковым фракциям во время беременности на показатели здоровья новорожденных и детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Беседина. — Москва, 2004. — 25 с.
27. Замалева Р.С. Нарушения развития плода у беременных с экстрагенитальными заболеваниями, их профилактика и лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.С. Замалева. — Казань, 1993. — 43 с.
28. Ключников С.О. Новые иммунобиотехнологии в перинатологии и педиатрии / С.О. Ключников, А.Б. Полетаев, Т.С. Будыкина, Г.А. Генералова // В сб. лекции по педиатрии. — М.: РГМУ. — 2001. — Т. 1. — С. 243-267.
29. Тареева Т.Г., Ткачева И.И., Микаелян А.В. и др. / Способ прогнозирования перинатальной патологии у беременных с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями // Описание изобретения к патенту Российской Федерации. №2003135754/15, 2005.07.20.

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА**

**«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**

**В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140**

**В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848**