

ЛИТЕРАТУРА

1. Вогралик В.Г. Гормоны и гормональные препараты в клинике внутренних болезней. М.: Медицина, 1974. 93 с.
2. Гроллман А. Клиническая эндокринология и её физиологические основы: пер. с англ. М.: Медицина, 1969. 512 с.
3. Юдаев Н.А. Современные методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях. М.: Медицина, 1968. 152 с.
4. Increased plasma concentrations of N-terminal β -lipotropin and unbound cortisol during pregnancy / Abou-Samra A.B. [et al.] // Clin. Endocrinol. 1984. Vol. 20. P. 221–228.
5. Evans I., Heron I., Franco H. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth Br. Med. J. 2001. Vol. 23. P. 257–260.
6. Fetal exposure to maternal cortisol / Gitau R. [et al.] // Lancet. 1998. 352. P. 707–708.
7. Pregnant women become insensitive to cold stress / Kammerer M. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. 2002. Vol. 2. P. 1–7.
8. Postnatal disappearance of the pregnancy-associated reduced sensitivity of plasma cortisol to feed back inhibition / Owens P. [et al.] // Life Sci. 1987. Vol. 41. P. 1745–1750.

Поступила 11.10.2010

Михаил Тимофеевич Луценко, руководитель лаборатории,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Mikhail T. Lutsenko,
22, Kalinin Str., Blagoveschensk, 675000;
E-mail: Lucenkomt@mail.ru



УДК 612.017.4:616.155.1(618.3+616.523)

И.А.Андриевская, М.Т.Луценко

**ВЛИЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА НА ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ КРОВИ РОЖЕНИЦ
ПРИ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
Благовещенск*

РЕЗЮМЕ

В работе представлены данные, отражающие влияние токсических (антигены вируса простого герпеса-1) и иммунных (TNF α , IL-1) факторов на эритропоэтическую функцию периферической крови рожениц. Установлено ингибирующее действие высоких концентраций TNF α и IL-1 на выработку эритропоэтина, регулирующего поступление в кровь морфофункционально полноценных эритроидных форм в ответ на снижение парциального напряжения кислорода у рожениц

при герпес-вирусной инфекции во время беременности.

Ключевые слова: герпес-вирусная инфекция, беременность, эритропоэтин, эритроциты, цитокины.

SUMMARY

I.A.Andriyevskaya, M.T.Lutsenko

**INFLUENCE OF IMMUNE STATUS ON
ERYTHROPOIESIS FUNCTION OF BLOOD OF
PARTURIENT WOMEN AT HERPES VIRUS
INFECTION DURING PREGNANCY**

The data reflecting the influence of toxic (antigens HVS-1) and immune (TNF α , IL-1) factors on erythropoietic function of peripheral blood of parturient women are given in the article. The inhibition influence of TNF α and IL-1 high concentrations on the development of erythropoietin that regulates the coming of morphofunctional high-grade erythrocytes forms into blood in response to the reduction of partial pressure of oxygen in parturient women at herpes virus infections during pregnancy has been established.

Key words: herpes virus infection, pregnancy, erythropoietin, erythrocytes, cytokines.

Герпес-вирусная инфекция является одной из важнейших медико-социальных проблем современного акушерства и перинатологии [1, 2, 5]. Особое ее значение обусловлено высоким уровнем заболеваемости беременных, рожениц и родильниц с поражением плодов и новорожденных, значительной долей герпес-вирусных инфекций в структуре осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов [3, 11]. Так, по данным сероэпидемиологических исследований, показатель выявления антител к вирусу простого герпеса (ВПГ)-1,2 в крови беременных составляет от 70 до 90% [7]. По нашим данным, среди беременных женщин, ранее редко болевших, титр антител IgG 1:12800 к ВПГ-1 регистрируется в 30% случаев, в 50% фиксируется титр антител 1:6400 и только у 20% беременных обострение протекает с титром антител 1:3200 [9]. Генерализации инфекции способствует снижение иммунного статуса и изменение характера нейроэндокринных и обменных процессов у матери, свойственное периоду беременности и достигающее максимального развития во второй ее половине [8, 10]. Более того, высокий риск осложнений беременности и развития патологий плода с преобладанием ишемии мозга гипоксически-инфекционного генеза определяется особенностью биологической аффинности ВПГ к нервным и иммунокомпетентным клеткам. Диссеминация возбудителя в сенсорные ганглии приводит к стимуляции моноаминергической системы, способствующей увеличению циркуляции в периферической крови серотонина, оказывающего тормозное действие на иммунные реакции [4, 9]. Необходимо отметить и о непосредственном влиянии ВПГ-1 на лимфоциты и макрофаги, в строме и (или) цитоплазме которых наблюдается экспрессия вируса в виде элементарных телец, что неизбежно ведет к продукции ими TNF α , обладающего цитолитическим и цитотоксическим эффектом на эритроидные предшественники [13]. Наряду с этим, имеются данные о тормозном влиянии TNF α на продукцию эритропоэтина [14] и ослаблении чувствительности эритроидных предшественников к данному гормону [15]. При этом иммуномодулирующие цитокины влияют на синтез эритропоэтина в дополнение к их действию на костный мозг. Активированные мононуклеарные фагоциты высвобождают цитокины (TNF α , IL-1) и реактивные перекисные соединения, которые подавляют экспрессию гена эритропоэтина в

печеночной и почечной тканях [6]. Вместе с тем, отсутствуют сведения о состоянии механизмов нейрогуморальной регуляции эритропоэтической функции крови при гипоксии у рожениц с герпесной инфекцией во время беременности.

Цель работы – изучить влияние внеэритроцитарных факторов: токсических (антигены ВПГ-1), иммунных (TNF α , IL-1) и гипоксических на выработку эритропоэтина и морфофункциональное состояние эритроцитов периферической крови рожениц с герпесной инфекцией во время беременности.

Материалы и методы исследования

Выполнено исследование венозной крови у 90 рожениц. Среди них у 30 женщин во время беременности титр антител IgG к ВПГ-1 составлял 1:12800; у 30 пациенток титр антител IgG к ВПГ-1 составил 1:3200; у 30 женщин было установлено неосложненное течение беременности (контрольная группа).

Содержание TNF α и IL-1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «Stat-Fax 2100» (США) с использованием стандартных наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Выявление типоспецифических антител к ВПГ-1 классов IgG и IgM проводили с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Определение газов крови осуществляли на портативном биохимическом анализаторе «IRMA TruPoint» (США). Подсчет общего числа эритроцитов проводился в камере Горяева. Ретикулоциты и их морфофункциональные формы выявляли суправитальным окрашиванием бриллиант-крезил блау по методу Гельшеллера.

Данные были обработаны с помощью пакета программных документов [12] методом вариационной статистики с использованием непарного критерия Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение

Как известно, кислородный гомеостаз поддерживается эритропоэтином, выработка и функциональная активность которого находится в прямой зависимости от парциального напряжения кислорода (pO₂) крови и уровня иммуномодулирующих цитокинов, главным образом, TNF α и IL-1, продуцируемых макрофагами. При этом снижение pO₂ крови, при адекватных механизмах компенсации гипоксии, приводит к усилению продукции эритропоэтина, тогда как повышение макрофагальной активности и выработка цитотоксических количеств TNF α и IL-1 имеет эритропоэзингибирующий характер. Данный факт согласуется с полученными нами результатами исследования (табл.).

В сравнении с результатами обследования рожениц с неосложненным течением беременности, в венозной крови женщин с титром антител к ВПГ-1 1:12800 на фоне высокой экспрессии провоспалительных цитокинов (концентрация TNF α в сыворотке крови более чем в семь раз превышала средние значения в контрольной группе), трехкратного увеличения содержания IL-1 и снижения pO₂ почти в два раза, выявлялось

статистически достоверное уменьшение (в три раза) концентрации сывороточного эритропоэтина. Закономерным, на наш взгляд, явилось и то, что в периферической крови таких рожениц определялось уменьшение в сравнении со значениями в контрольной группе общего числа эритроцитов и количества ретикулоцитов, гетерогенных по своему морфофункциональному составу. Установлено значительное,

статистически достоверное повышение процентного содержания полносетчатых ретикулоцитов, при этом доля пылевидных ретикулоцитов была существенно снижена в сравнении с данными обследования в контрольной группе. Статистически значимого изменения средних показателей неполносетчатых форм ретикулоцитов в сопоставлении с результатами, полученными у здоровых рожениц, не происходило.

Таблица

Сравнительная характеристика показателей цитокинового статуса и эритропоэтической функции периферической крови у рожениц с различной агрессивностью герпесной инфекции во время беременности и у женщин с неосложненным течением беременности

Показатели	Титр антител IgG к ВПГ-1		Контрольная группа
	1:12800	1:3200	
TNF α , пг/мл	90,40 $\pm$ 0,81 <0,001	34,21 $\pm$ 0,61 <0,001	12,00 $\pm$ 0,70
IL-1, пг/мл	74,95 $\pm$ 1,40 <0,001	42,69 $\pm$ 0,42 <0,001	20,70 $\pm$ 0,53
pO $_2$, мм. рт. ст.	27,60 $\pm$ 0,70 p<0,001	35,70 $\pm$ 0,40 p<0,001	41,60 $\pm$ 0,90
Эритропоэтин, МЕ/мл	8,95 $\pm$ 0,47 p<0,001	13,99 $\pm$ 0,24 p<0,001	28,09 $\pm$ 0,36
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,20 $\pm$ 0,15 p<0,001	3,40 $\pm$ 0,09 p<0,01	3,60 $\pm$ 0,12
Ретикулоциты, %	0,90 $\pm$ 0,10 p<0,001	1,20 $\pm$ 0,09 p<0,001	1,50 $\pm$ 0,07
Полносетчатые ретикулоциты, %	16,67 $\pm$ 0,47 <0,001	8,02 $\pm$ 0,15 p<0,001	3,42 $\pm$ 0,16
Неполносетчатые ретикулоциты, %	41,67 $\pm$ 0,58 p>0,05	50,31 $\pm$ 0,94 p<0,01	41,56 $\pm$ 0,71
Пылевидные ретикулоциты, %	33,34 $\pm$ 0,72 p<0,001	41,67 $\pm$ 0,94 p<0,001	55,02 $\pm$ 0,73

Примечание: p – достоверность различий показателя в сравнении с контрольной группой.

При менее выраженной антигенной нагрузке во время беременности (титр антител IgG к ВПГ-1 1:3200) в периферической крови рожениц отмечалось снижение функциональной активности макрофагальных клеток и спонтанной продукции ими провоспалительных цитокинов в сравнении со средними значениями указанных показателей в группе рожениц с титром антител к ВПГ-1 1:12800. Так, у беременных с титром антител IgG к ВПГ-1 1:3200 выявлены более низкие показатели TNF α и IL-1. Одновременно с этим определялись значительно более высокие параметры pO $_2$ и уровня сывороточного эритропоэтина, а также общего числа эритроцитов и ретикулоцитов. В периферической крови было установлено повышение числа пылевидных и неполносетчатых форм ретикулоцитов, а доля полносетчатых форм ретикулоцитов была вдвое снижена. Однако значения всех указанных выше показателей статистически достоверно отличались от параметров, установленных при обследовании здоровых рожениц.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что рост антигенной нагрузки ВПГ-1 и активности макрофагов, экспрессирующих цитотоксические TNF α и IL-1, является одной из возможных причин выявляемого угнетения продукции эритропоэтина при кислородной недостаточности крови рожениц, вследствие чего снижается пул эритроидных клеток, повышается их морфофункциональная гетерогенность, которая характеризуется появлением большого числа неустойчивых к окислительному повреждению клеточных форм (полносетчатые, неполносетчатые ретикулоциты). Недостаточность (количественная, функциональная) эритропоэтического ответа у матери на гипоксию при герпесной инфекции во время беременности во многом определяет характер газообмена в межворсинчатом пространстве и поступление кислорода в кровь плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов П.В., Выдумкина С.П., Цинзерлинг В.А. Значение внутриутробного инфицирования центральной нервной системы вирусами простого герпеса в развитии энцефалопатий у детей раннего возраста // *Арх. патол.* 2003. Т.65. С.43–46.
2. Башмакова Н.В., Моторнюк Ю.И., Зильбер Н.А. Проблемы диагностики и терапии генитального герпеса при беременности (предварительное сообщение) // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2007. №5. С.64–67.
3. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Болезни герпес-вирусной группы. Элиста: АПП Джангар, 2005. 64 с.
4. Вальков А.Ю., Ходасевич Л.С. Медиаторы воспаления в патогенезе инфекционно-токсического шока менингококковой этиологии // *Арх. патол.* 2000. Т. 62, №2. С.53–57.
5. Вареница А.Н., Герасимова А.А., Демкин В.В. Герпес-вирусная инфекция и беременность // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2006. №5. С.8–11.
6. Елкманн В., Фандрей Я., Пагел Х. Ингибирование продукции эритропоэтина провоспалительными цитокинами // *Гематология и трансфузиология.* 1997. Т.42, №1. С.16–19.
7. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных. Кольцово, 2004. 84 с.
8. Луценко М.Т., Соловьева А.С. Иммуные изменения периферической крови беременных, перенесших обострение в период гестации герпес-вирусной инфекции // *Фундаментальные исследования.* 2010. №2. С.68–74.
9. Фетоплацентарная система при герпес-вирусной инфекции / Луценко М.Т. [и др.]. Благовещенск, 2003. 200 с.
10. Герпесвирусная инфекция и особенности противовирусного иммунитета / Маматказина Р.Р. [и др.] // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2007. Т. 6, №4. С.49–58.
11. Влияние инфекции на течение беременности и перинатальной патологии / Негматулаева М.Н. [и др.] // *Врач-аспирант.* 2006. №2. С.121–126.
12. Ульянычев Н.В. Авторизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания. Новосибирск: ВО Наука, 1993. 246 с.
13. Casadevall N. Cellular mechanism of resistance to erythropoietin // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995. Vol.10, №6. P.27–30.
14. Erythropoietin fails to reverse the anemia in the mice continuously exposed to tumor necrosis factor-alpha in vivo / Clibon U. [et al.] // *Exp. Hematol.* 1990. Vol.15, №17. P.7701–7709.
15. Jelkmann W., Wolff M., Frandrey J. Modulation of the production of erythropoietin by cytokines: in vitro studies and their clinical implication // *Contrib. Nephrol.* 1990. Vol.87. P.68–77.

Поступила 12.11.2010

*Ирина Анатольевна Андриевская, старший научный сотрудник,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Irina A. Andriyevskaya,
22 Kalinin Str., Blagoveshensk, 675000;
E-mail: irina-andriyevskaja@rambler.ru*

