

ЕСТЕСТВЕННЫЕ (ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ) АУТОАНТИТЕЛА И РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА

© 2015 Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, В.Ю. Шукин

Самарский государственный медицинский университет

Статья поступила в редакцию 23.10.2015

Синтез аутоантител генетически запрограммирован. В отличие от строго индивидуальных наборов антител к чужеродным антигенам, составы которых зависят от генотипа, состав аутоантител является очень сходным у всех здоровых людей разного возраста и пола, и формируется еще во внутриутробном периоде. В обзоре литературы представлена значимость определения мультипараметрического анализа маркеров аутоантител в диагностике сахарного диабета, патологии нервной, бронхо-легочной, сердечно-сосудистой систем, а также при акушерско-гинекологических заболеваниях.

Ключевые слова: аутоантитела, ЭЛИП-тест, анти-ХГЧ синдром, бесплодие, кровотечение, сахарный диабет, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, бронхиальная астма, невынашивание беременности, иммункулус.

Наличие естественных (физиологических) аутоантител в организме человека впервые было обнаружено М. Безредко более 100 лет назад [34]. Однако реальным объектом исследований естественные аутоантитела стали лишь в последние десятилетия [23]. В 1974 г. Н. Ерне разработал сетевую теорию [39], заключающуюся в том, что иммунная система человека способна продуцировать антитела к самым разным антигенам собственного организма, т.е. естественные аутоантитела. Приводимые в литературе данные косвенно свидетельствуют о том, что в организме человека присутствуют аутоантитела к различным аутоантигенам и они могут быть выявлены при помощи соответствующих методов лабораторной диагностики [25].

АУТОАНТИТЕЛА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Специфические антиинсулиновые ауто-АТ, выполняющие по отношению к данному инсулину транспортно-протекторные функции, являются нормальным компонентом сыворотки крови любого здорового человека [35], а их физиологическая концентрация составляет 1-5 мкг/мл [38].

Повышение продукции антиинсулиновых ауто-АТ играет значимую роль в патогенезе собственно СД-1. Общеизвестно, что деструкция бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы (ведущая к недостаточной продукции

инсулина и развитию СД-1 после гибели 80-90% бета-клеток) является клеточно-опосредуемым иммунопатологическим процессом. При этом повышение титров ауто-АТ к ряду антигенов поджелудочной железы (инсулину, проинсулину, глутаматдекарбоксилазе и ряду др.) обычно предшествует развитию заболевания и регистрируется за годы до клинической манифестации болезни [37], что позволяет использовать тесты на сывороточную концентрацию данных ауто-АТ в качестве биомаркеров повышенного риска развития заболевания и диагностики формирующегося СД-1 на доклиническом этапе [37]. Динамика нарастания титров антиинсулиновых ауто-АТ в стадии преддиабета прямо коррелирует со скоростью перехода заболевания в стадию клинической манифестации. Эти данные дают основание предполагать прямое участие ауто-АТ к бета-клеткам островков Лангерганса поджелудочной железы в индукции апоптоза данных клеток поджелудочной железы. Избыток ауто-АТ к инсулину и другим панкреатическим антигенам является причиной аутоиммунного разрушения клеток поджелудочной железы посредством активации цитотоксических клеток: тканевых макрофагов и естественных киллеров (NK), имеющих на своей поверхности большое количество высокоаффинных рецепторов (FcγRI и FcγRIII) для связывания АТ класса IgG [38].

Полетаевым А.Б. и соавт. (1998) [26] обнаружен феномен перекрестной реактивности части популяции поликлональных антиинсулиновых ауто-АТ кровотока больных СД-1 с фактором роста нервов (ФРН). ФРН стимулирует рост вегетативных (симпатических) нервных волокон к иннервируемым органам и обеспечивает работу периферической симпатической нервной системы [10]. Избыточное связывание ФРН

Спиридонова Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО. E-mail: nvspiridonova@mail.ru
Басина Евгения Ильинична, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИПО. E-mail: basina83@inbox.ru
Шукин Владимир Юрьевич, соискатель кафедры акушерства и гинекологии ИПО

перекрестно реагирующими антиинсулиновыми ауто-АТ ведет к депривации организма по этому важнейшему нейроростовому фактору. Установлена взаимосвязь между данным патологическим процессом и развитием диабетической полинейропатии, диабетической ангиопатии, нарушением симпатической регуляции сердечной деятельности [40].

Известно, что ФРН необходим не только для нормального функционирования периферических симпатических нейронов, но и для деятельности центральных структур головного мозга – холинергических нейронов базальных ганглиев переднего мозга [10]. Избыточное связывание ФРН может служить причиной психических нарушений у больных СД-1, встречаемость и выраженность которых заметно коррелируют с нарастанием титров антиинсулиновых АТ [39].

Вследствие патологической гиперпродукции антиинсулиновых ауто-АТ происходит вторичная индукция синтеза антиидиотипических «анти-антител» (АИАТ). АИАТ связываются с инсулиновыми рецепторами, расположенными на поверхностных мембранах различных тканей организма, блокируя их деятельность, и делают их недоступными для циркулирующего инсулина. Следствиями этого неизбежно становятся генерализованные нарушения углеводного, белкового, жирового и энергетического обмена [23].

Клинические наблюдения подтверждают важную роль подобных антиинсулинрецепторных АИАТ в развитии инсулинорезистентности [44], что может быть важным патогенетическим звеном, ведущим в ряде случаев к развитию инсулиннезависимого сахарного диабета второго типа (СД-2).

Снижение содержания антител к рецепторам инсулина у больных инсулинорезистентным сахарным диабетом обычно сопровождается клинически выраженной ремиссией заболевания.

Повышенная продукция ауто-АТ к Инс-Рц встречается почти в 100% случаев метаболического синдрома и недавно (до 2 лет) диагностированного СД-2. У лиц, страдающих СД-2 более трех лет, данный феномен отмечается лишь в 50% случаев [21], что связано с постепенным прекращением избыточной экспрессии Инс-Рц у лиц, длительно болеющих СД-2.

Результаты данных фундаментальных исследований были использованы в акушерстве и перинатологии. Так в исследовании Будыкиной Т.С. (2010) [21] у 76,7 % беременных с СД отмечался стойкий патологический уровень антител к инсулину и его рецепторам, а у 23,3 % – стойкие изменения уровня органонеспецифических антител. Патологическое изменение уровня органоспецифических аутоантител коррелировало с осложненным течением беременности.

АУТОАНТИТЕЛА К АНТИГЕНАМ НЕРВНОЙ ТКАНИ И ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Современные представления о возможных связях между развитием разных форм психо(нейро)патологии (ПНП) берут начало от работ Хорошко В.К. (Московский Университет, 1912), иммунизовавшего собак гомогенатами ткани мозга, в результате чего в крови животных появлялись «нейротоксины», вызывавшие изменения их поведения. В. К. Хорошко был первым, кто предположил, что «нейротоксины» (избыточно синтезируемые нейротропные ауто-АТ) могут быть прямыми участниками патогенеза нервно-психических заболеваний [22].

По данным Полетаева А.Б. (2011) [22], локальная ишемия мозга индуцирует локальное воспаление, характеризуясь нарушениями микроциркуляции и изменениями проницаемости гематоэнцефалического барьера, что приводит к активации апоптоза нейронов в месте ишемии, стимулирует митозы и функционально-морфологические изменения со стороны астроглии и микроглии.

По данным Bieber et al. (2001) [36], многие нейротропные ауто-АТ являются стимуляторами нейропластических процессов нервной ткани. Известно также, что ауто-АТ к трофическим факторам и регуляторным пептидам предохраняют их от преждевременной деградаци и обеспечивают их доставку к специализированным участкам рецепторного связывания [35].

Стимулирующее влияние некоторых ауто-АТ на процессы миелинизации может быть столь значительным, что предполагается использовать соответствующие антитела для лечения демиелинизирующих процессов [33, 36]. Стимуляция продукции ауто-АТ к компонентам амилоида в результате активной иммунизации его фрагментом (A1-42) заметно улучшала когнитивные функции как у животных (в модельных экспериментах), так и у людей, страдавших болезнью Альцгеймера [22].

Полученные Полетаевым А.Б. и соавт. (2011) данные [22] свидетельствуют, что увеличение сывороточного содержания нейротропных ауто-АТ типично для пациентов, характеризующихся наиболее полным восстановлением нервных функций после ишемического инсульта. Данный факт может свидетельствовать о зависимости репаративных механизмов нервной системы при ишемическом инсульте от уровня повышения синтеза нейротропных ауто-АТ. При этом автор подчеркивает, что для наиболее тяжелых пациентов, впоследствии умерших, наиболее типичной была не гиперпродукция, а изначальная глубокая депрессия синтеза нейротропных ауто-АТ.

Этот вывод, сделанный А.Б. Полетаевым, согласуется с результатами исследования Будыкиной Т.С. (2010) [37], в ходе которого проводилось

динамическое наблюдение за новорожденными детьми и детьми более старшего возраста, длительно имевшими аномально высокие уровни нейротропных ауто-АТ. У этой группы детей к возрасту 2-5 лет развивались выраженные психоневрологические нарушения [37].

АУТОАНТИТЕЛА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

В настоящее время не имеется одновременно высокочувствительных и специфичных лабораторных показателей, которые при скрининговом обследовании могли бы давать достоверную информацию о степени поражения паренхимы легочной ткани. В связи с этим актуальным становится поиск новых лабораторных показателей повышенной информативности.

В своем исследовании Скурыдин С.В. и соавт. (2010) [28] оценивали клиническую значимость изменений сывороточного содержания ряда пульмотропных аутоантител, направленных к антигенам ткани легких (LuM 01-230, LuS 06-300, LuS 06-80), у лиц пожилого и старческого возраста. До лечения наблюдалось почти 2-кратное повышение уровней пульмотропных ауто-АТ, коррелирующее со снижением гуморального ответа, после лечения показатели опускались до исходных значений.

Скурыдин С.В. и соавт. (2010) [28] объясняют данный факт следующим образом: изменения сывороточных уровней пульмотропных ауто-АТ отражают интенсивность процессов апоптоза клеток легочной паренхимы, т.е. величина подъема сывороточных пульмотропных ауто-АТ может быть использована для объективной оценки уровня выраженности воспалительно-деструктивных процессов в легочной ткани у пациентов с диагнозом внебольничной пневмонии.

В исследовании Т.Г. Konstantinidis и соавт. (2012) [41] измеряли уровень аутоантител и индивидуальной иммунной реактивности у детей с бронхиальной астмой. Индивидуальная иммунореактивность у детей с астмой была достоверно выше, чем у здоровых, и составила 42 и 9% соответственно ($p < 0,005$). При этом у детей, больных бронхиальной астмой, отмечался подъем уровней пульмотропных (LuM и LuS) аутоантител, аутоантител к миокарду (CoM), а также аутоантител к двуспиральной ДНК (dsDNA). У пациентов, получавших кортикостероидную терапию бронхиальной астмы, отмечалось повышение надпочечниковых аутоантител (AdrM). Кроме того, у пациентов с бронхиальной астмой отмечалось достоверное снижение гепатотропных аутоантител (НММР) и аутоантител к инсулину по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Таким образом, исходя из результатов проведенного исследования, авторы делают предположение о возможной роли аутоантител в патогенезе бронхиальной астмы.

АУТОАНТИТЕЛА В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Неоднократно предпринимались попытки использовать титр кардиотропных ауто-АТ для скрининговой диагностики воспалительных заболеваний сердца (миокардитов). Однако до недавнего времени диагностическая ценность данного метода считалась достаточно низкой, т.к. абсолютные значения кардиотропных аутоантител были повышенными у практически здоровых лиц, а у пациентов с миокардитом отмечались нормальные уровни абсолютных значений кардиотропных аутоантител.

Моисеева О.М. и соавт. (2012) [16] впервые определяли у пациентов с миокардитом и острым инфарктом миокарда не абсолютные значения кардиотропных аутоАТ, а произвели анализ индивидуальных «профилей», отражающих относительные сдвиги в содержании многих ауто-АТ и характеризующих интегральную ауто-реактивность пациента.

В ходе исследования было выявлено повышение титра ауто-АТ к CoS-05-40, кардиомиозину L, NOS и миозинсвязывающему белку MYBPC3 у больных с миокардитом в 94% случаев, что авторы ассоциировали с наличием гистологических признаков некроза кардиомиоцитов. Авторами также доказана прямая связь между содержанием ауто-АТ к кардиомиозину L и уровнем в сыворотке крови маркера повреждения миокарда TnI ($r=0,634$; $p < 0,05$). При этом, повышение уровня TnI у пациентов с острым инфарктом миокарда было ассоциировано авторами с увеличением уровня ауто-АТ к NOS ($r=0,897$; $p < 0,01$) и ангиостатину ($r=0,660$; $p < 0,05$).

Кантемирова М.Г. и соавт. (2010) [9] изучили содержание кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями. При этом авторами было выявлено увеличение продукции аутоантител к цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов, что отражает функционально-регуляторную дисфункцию миокарда, и к $\beta 1$ адренорецепторам, что является маркером иммуноопосредованных воспалительных изменений в миокарде, у 25% пациентов с нарушениями сердечного ритма и 50% детей с нарушением реполяризации. Патологически низкое сывороточное содержание кардиоспецифических аутоантител может свидетельствовать о нарушении элиминации продуктов естественного катаболизма, что авторы советуют учитывать при выборе методов иммунокоррекции.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АУТОИММУНИТЕТА В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Исследования последних лет свидетельствуют об участии патологических аутоиммунных процессов в формировании нарушений маточ-

но-плацентарного кровотока у беременных с отягощенным акушерским анамнезом [14]. Доказана патологическая роль избыточной продукции аутоантител (а-АТ) к фосфолипидам [15], нативной и денатурированной ДНК для развития беременности.

В своем исследовании Нюхнин М.А. (2007) [17] пришел к выводу о высокой значимости определения и последующего контроля уровня идиотипических аутоантител во время беременности.

В ходе исследования выявлено нарушение иммунорегуляции у 92,6% женщин фертильного возраста с отягощенным акушерским анамнезом в виде: снижения уровня эмбриотропных аутоантител – у 16,8%, повышения – у 56,1%, дисбаланса значений – у 19,7%. Отсутствие нарушений иммунорегуляции установлено у 7,4%. По данным автора, у беременных, относящихся к группе дисбаланса и группе с повышенным уровнем регуляторных аутоантител, диагностируется наибольшее число неблагоприятных исходов беременности (30% и 18% соответственно). У женщин с пониженным уровнем регуляторных аутоантител во время беременности наблюдается достоверно меньшее число осложнений (6%). Течение и исход беременности у женщин с нормальным уровнем регуляторных аутоантител не отличаются у здоровых женщин.

Серова О.Ф. (2000) [27], в своей докторской диссертации описала свой опыт использования анализа уровня эмбриотропных аутоантител к белкам АСВР14/18 и МР65 в сыворотке крови пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе при предгравидарной подготовке. Учитывая высокую прогностическую ценность анализа уровня аутоантител на исходы беременности, автор рекомендует определение уровней естественных регуляторных аутоантител к ДНК, Fc фрагментам иммуноглобулинов, коллагену, ХГЧ, β 2-гликопротеину I, аутоантителам к β 2-гликопротеину I, белкам МР-65, S100 в предгравидарный период. Аномальные изменения в продукции эмбриотропных антител являются не только индикатором наличия в организме тех или иных этиологических факторов (эндокринных, инфекционных и т.п.), способных привести к неблагоприятному исходу беременности, но и сами по себе являются частыми причинами возникновения врожденных пороков развития плода или неразвивающейся беременности.

На основании степени и характера нарушения иммунореактивности сыворотки крови женщины, определяемой содержанием регуляторных эмбриотропных антител, автор разработала следующую классификацию, выделив два основных патогенетических варианта невынашивания беременности: с умеренным повышением иммунореактивности и с аномальным снижением продукции эмбриотропных антител.

Говоря о невынашивании беременности, нельзя не упомянуть о таком малоизученном состоянии, как анти-ХГЧ синдром. Хорионический гонадотропин (ХГЧ) – пептидный гормон, необходимый для регуляции процесса оплодотворения. Гиперпродукция ауто-АТ к ХГЧ является причиной функциональной недостаточности данного гормона в организме, что может приводить к нарушениям имплантации оплодотворенной яйцеклетки в стенку матки, нарушает формирование хориона и, соответственно, впоследствии плаценты. Гипопродукция ауто-АТ к ХГЧ сопровождается преждевременным разрушением данного гормона в крови и формированием истинной недостаточности гормона. Гиперпродукция ауто-АТ к ХГЧ встречается примерно у 15% женщин, однократно или повторно подвергавшихся процедуре ЭКО, и лишь у 0,1-0,5% женщин, не имевших ЭКО в анамнезе. Гиперпродукция ауто-АТ к ХГЧ (чаще у женщин без ЭКО в анамнезе) может быть признаком эндокринных нарушений, или быть указанием на преждевременное угасание функций яичников [44].

Алиева Ф., Хасанова Д. (2011) [1] также занимались проблемой возникновения анти-ХГЧ синдрома у женщин, проходящих процедуру ЭКО. При этом авторами было выявлено, что такой спонтанный феномен, как избирательное повышение ауто-АТ к ХГЧ, встречается достаточно редко – менее, чем у 2% женщин, не подвергавшихся ЭКО и, соответственно, не иммунизированных ХГЧ. Среди женщин, подвергавшихся процедуре ЭКО и, в особенности, неоднократно, стойкое повышение ауто-АТ к ХГЧ встречалось существенно чаще (более чем в 10 раз) и характеризовалось более высокими значениями аутоантител к данному гормону.

Общеизвестно, что одним из самых распространенных и непредсказуемых осложнений беременности является вызванная беременностью гипертензия, а также преэклампсия. Замалеева Р.С. и соавт. (2009) [27] произвели оценку прогностической значимости определения некоторых регуляторных аутоантител в генезе возникновения преэклампсии. К исследуемым группам женщин относились пациентки с преэклампсией в анамнезе до возникновения ее клинических проявлений во время настоящей беременности (основная группа) и пациентки с впервые выявленной вызванной беременностью гипертензией с присоединившейся протеинурией во время настоящей беременности (группа сравнения). В обеих исследуемых группах в сроке беременности 16-19 недель были выявлены патологически повышенные значения уровней аутоантител к NO-синтетазе (ферменту, обеспечивающему синтез вазодилатора NO), двуспиральной ДНК и низкие уровни аутоантител к белку МР-65 и NF-200 (специфическому белку филаментов аксонов) во II триместре беременности до клинических проявлений гипертензии.

По данным Черепановой Н.А. (2007) [31], занимавшейся изучением клинического значения роли аутоантител для прогнозирования и оценки степени тяжести вызванной беременностью гипертензии, при признаках преэклампсии, отмечается преобладание пониженных уровней аутоантител, что составило 61% от всех исследуемых случаев данного осложнения беременности ($p < 0,05$ для беременных с преэклампсией характерным являлся дисбаланс уровней ауто-АТ, что было отмечено у 66% исследуемых пациенток). Наиболее часто грозные осложнения беременности, такие как внутриутробная гибель плода, отслойка плаценты, преэклампсия, эклампсия встречались у беременных именно с дисбалансом ауто-АТ (в 87% случаев). Для данного контингента пациенток было характерно, в первую очередь, патологическое повышение сывороточного содержания ауто-АТ к ДНК, бета2-ГП, сочетанное повышение которых является иммунологическим признаком классического антифосфолипидного синдрома [11]. Черепанова Н.А. (2007) [31] выявила прогностические маркеры возникновения преэклампсии: патологические уровни ауто-АТ к ДНК, белку МР-65, NOS, СФЛ, β 2-гликопротеину, ANCA, что обуславливает нарушение процессов апоптоза, адгезии клеток к межклеточному матриксу и эндотелию, регуляции сосудистого тонуса в сочетании с наличием системных васкулитов, и у большей части женщин является проявлением варианта антифосфолипидного синдрома.

Замалеевой Р.С., Букатиной С.В. и Черепановой Н.А. (2010) [8] было доказано, что для большинства беременных с акушерскими кровотечениями на фоне нарушений коагуляции характерно снижение уровней аутоантител к TrM в пределах от -47 до -84 у. е. ($p < 0,05$) в сочетании с понижением содержания аутоантител к белкам тромбоцитов – маркерами тромбоцитопатий (TrM-001-15, TrM-008-10, TrM-015-12), которые у большей части беременных сочетались с повышением содержания аутоантител к СФЛ. По данным Букатиной С.В. (2011), при развитии кровотечения у 94% пациенток имелось снижение аутоантител к белкам тромбоцитов в пределах от -24 до -83 у.е. на фоне повышения аутоантител к суммарным фосфолипидам от 21 до 88 у.е., определенного у 57% женщин.

Клиническое применение изучения уровня аутоантител в гинекологии менее распространено, чем в акушерстве, и является предметом научного поиска. Ткаченко Э.Р. и соавт. (2010) [29] изучали иммунореактивность женщин, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями матки и ее придатков. При этом достоверным отличием больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза является преимущественно ($p < 0,01$) гипореактивное состояние иммунорезистентности организма. Харламовой Е.А. (2007) [30]

было выявлено, что помимо снижения общей иммунореактивности, для данного контингента пациенток характерно повышение идиотипических аутоантител к гамма-интерферону. Данные, полученные авторами при помощи ЭЛИ-П теста, позволили оптимизировать тактику лечения женщин с хроническими заболеваниями гениталий, добиться нормализации клинической и иммунологической картины.

Колесник Н.А. (2012) [12] в своем исследовании проводила анализ уровня иммунореактивности с использованием метода ЭЛИ-П-тест у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, вызванным спаечным процессом органов малого таза. Автором установлено, что среди женщин с трубно-перитонеальным бесплодием количество гипореактивных пациенток (55,7%) было больше, чем нормо- (17,2%) и гиперреактивных (27,1%), и чем выше степень спаечного процесса, тем ниже содержание регуляторных аутоантител. При этом в группе гипореактивных пациенток инфицированность несколькими агентами была достоверно выше, по сравнению с нормо- и гиперреактивными. Пациентки с гипореактивным типом сывороточной иммунореактивности имели более выраженный спаечный процесс по сравнению с нормо- и гиперреактивными. В группе гипореактивных с IV степенью спаечного процесса пациенток было больше – 62,8%, чем в группе нормореактивных – 5,7% и гиперреактивных – 31,5%.

Ряд исследователей изучали состояние аутоиммунитета при генитальном эндометриозе. В работах Лобановой О.Г. (2003) [13], Манухина И.Б. (2006) [18] Григоровой Л.В. (2008) [6] убедительно доказано, что в большинстве случаев в иммунном статусе пациенток с генитальным эндометриозом выявляется гиперреактивность.

По мнению Григоровой Л.В. (2008) [6], пациентки с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом имеют врожденное нарушение системы детоксикации организма, вследствие чего в организме накапливаются провоспалительные цитокины и эмбриотоксические антитела, которые вызывают отклонения в содержании эмбриотропных ауто-антител, регулирующих процессы эмбриогенеза. У больных с наружным генитальным эндометриозом иммунный статус зависит от длительности заболевания и не зависит от степени распространения процесса.

Боровкова Л.В. (2005) [2] разработала стандарты оценки иммунного статуса пациенток с генитальным эндометриозом с использованием метода ЭЛИ-П-тест, полученные данные были использованы впоследствии для определения прогноза по восстановлению фертильности и выбора метода лечения. Например, автор рекомендует при гипер- и гипореактивном состоянии с отклонением всех антигенов тест системы до 50% назначать гормональную терапию только при на-

личии гиперпластического процесса эндометрия у больных с наружным генитальным эндометриозом, а большим с внутренним эндометриозом – во всех случаях заболевания.

Таким образом, мультипараметрический анализ аутоАТ-маркеров, ориентированных на выявление вторичных иммунологических изменений, должен стать эффективным инструментом в доклинической диагностике большинства заболеваний [23].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева Ф., Хасанова Д., Полетаев А.Б. Анти-ХГЧ синдром у женщин, проходивших процедуру экстракорпорального оплодотворения // Научно-практический журнал «Практикум Мед». 2011. № 3 (03). Нижний Новгород.
2. Боровкова Л.В. Репродуктивная функция у больных с генитальным эндометриозом. Дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2005.
3. Будыкина Т.С. Аутоиммунные аспекты патогенеза и профилактики перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери // Международный эндокринологический журнал 2010. № 7(31).
4. Букатина С.В. Клиническое значение изменения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития кровотечений в родах и послеродовом периоде. Дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2011.
5. Гнеденко Б.Б. Иммунохимические основы патогенеза диабетической фетопатии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
6. Григорова Л.В. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с наружным генитальным эндометриозом. Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008.
7. Замалева Р.С., Букатина С.В., Черепанова Н.А. Новые подходы к оценке риска развития кровотечения в родах // Медицинский альманах. 2010. № 4 (13). С.121-125.
8. Замалева Р.С., Мальцева Л.И., Черепанова Н.А., Букатина С.В., Нюхнин М.А. Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза // Практическая медицина. 2009. № 2.
9. Кантемирова М.Г., Луценко Я. В., Абросимова А. А., Кузьменко Л. Г., Полетаев А.Б., Дегтярева Е.А. Особенности спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010. № 2.
10. Ключник Т.П. Ауто-АТ к фактору роста нервов при нервно-психических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы. Дис. докт. мед. наук. М., 1997.
11. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. М.: Наука, 1985.
12. Колесник Н.А. Профилактика и лечение спаечного процесса при трубно-перитонеальном бесплодии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
13. Лобанова О.Г. Генетические и иммунологические аспекты внутреннего эндометриоза. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
14. Мальцева Л.И., Замалева Р.С., Полетаев А.Б., Нюхнин М.А., Черепанова Н.А., Никогосян Д.М. Клиническое значение регуляторных аутоантител в развитии плацентарной недостаточности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом // Гинекология. 2005. Т. 11. № 5.
15. Мерзлякова А.А., Добротина А.Ф., Егорова Н.А. Показатели аутоиммунных антител и состояния системы гемостаза у беременных с рано развившимся гестозом // Нижегородский мед. журн. 2002. № 4. С.16–9.
16. Мусеева О.М., Митрофанова Л.Б., Накацева Е.В., Зверев Д.А., Скурыдин С.В., Полетаев А.Б. Сравнительный анализ содержания аутоантител в сыворотке крови как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда // Терапевтический архив. Научно-практический журнал. 2012. Т. 84. № 9.
17. Нюхнин М.А. Клиническое значение оценки содержания естественных аутоантител для оптимизации тактики ведения беременных с отягощенным акушерским анамнезом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2007.
18. Оптимизация терапии бесплодия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Л.Б. Студеная, Л.В. Григорова, М.Д. Скобенникова // I Международный конгресс по репродуктивной медицине. Москва, 2006. Глава 9. С.128-129.
19. Пальцев М.А., Полетаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: граници нормы и патологии // Вестник Российской АМН. 2010. № 8.
20. Полетаев А.Б., Иванова Л.Г. Молекулярная диспансеризация (Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека). Введение в теорию и Методические рекомендации для врачей. Издание 7-е, переработанное и дополненное. М., 2013.
21. Полетаев А.Б. Аутоантитела к инсулиновым рецепторам как биомаркеры-предвестники сахарного диабета 2-го типа // Terra Medica. Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. Санкт-Петербург. 2013.
22. Полетаев А.Б. Антитела к антигенам и патология нервной ткани // Вестник «МЕДСИ». Лекции для практикующих врачей. 2011. № 13. С.14-21.
23. Полетаев А.Б. Иммунология беременности и эмбриотропные аутоантитела // Вестник «МЕДСИ». 2010. № 8.
24. Полетаев А.Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к профилактической медицине). Методические рекомендации для врачей. М., 2011. С.64.
25. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош. 2015. 219 с.
26. Полетаев А.Б., Вабищевич Н.К., Гнеденко Б.Б., Будыкина Т.С., Петрухин В.А., Котов Ю.Б., Федорова М.В., Демин В.Ф. О возможных механизмах нарушения развития нервной системы ребенка при диабетической фетопатии // Вестн. Росс. Ассоц. Акуш. Гинекол., 1998. 18, 3. С.31–36.
27. Серова О.Ф. Невынашивание беременности. Опыт комплексного решения проблемы. (Иммунологические, инфекционные и эндокринные аспекты). Дис. ... докт. мед. наук. М., 2000.
28. Скурыдин С.В., Широхова Н.М., Карабиненко А.А., Куприянов А.Н. Клинико-диагностическое значение изучения пульмонотропных аутоантител на модели внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста // Российский иммунологический журнал. 2010. Т. 4 (13). № 1.

29. Ткаченко Э.Р., Филатова Е.В., Ластовецкий А.Г., Пташинская В.А., Харламова Е.А. Подходы к прогнозированию иммунореактивности женщин репродуктивного возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков, в зависимости от аллельного полиморфизма гена GP13a // Проблемы репродукции. 2007. № 6. С.36-38.
30. Харламова Е.А. Иммуно-генетические аспекты патогенеза и терапии хронических воспалительных заболеваний матки и ее придатков. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
31. Черепанова Н.А. Клиническое значение роли регуляторных аутоантител для прогнозирования и оценки тяжести течения гестоза. Дис. канд. мед. наук. Казань, 2007.
32. Ястребова Н.Е., Ванеева Н.П., Демин А.А. и др. Иммуноферментный анализ антител к нативной и денатурированной ДНК // Иммунология. 1987. № 5. С.73-5.
33. Asakura K., Miller D. J., Pease L. R., Rodriguez M. Targeting of IgMk antibodies to oligodendrocytes promotes CNS remyelination. J. Neurosci. 1998. 18. P.7700-7708.
34. Besredka M. Les antihemolysines naturelles. Ann. Inst. Pasteur 1901. 15. P.758-763.
35. Bendtzen K., Svenson M., Jonsson V., Hippe E. Autoantibodies to cytokines - friends or foes? Immunol. Today. 1990. 11. P. 167-169.
36. Bieber A. J., Warrington A., Pease L. R., Rodriguez M. Humoral autoimmunity as a mediator of CNS repair. TINS 2001. 24. P.39-44.
37. Colman P.G., McNair P., Margaretts H., Schmidli R., Werther G.A., Alford F.P., Ward G.M., Tait B.D., Honeyman M.C., Harrison L.C. The Melbourne re-diabetes study: prediction of type1 diabetes mellitus using antibody and metabolic testing. Med. J. Austral., 1998. 169. P.81-84.
38. Dotta F., Eisenbarth G.S. Type I diabetes mellitus: a prediction autoimmunedisease with interindividual variation in the rate of beta-cell destruction. Clin. Immunol. and Immunopathol., 1989. 50. P.85-95.
39. Jerne N.K. Towards a network theory of the immune system. Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 1974. 125. P.373-389.
40. Julu P. Vagolitic effect of diabetes mellitus. Brain, 1993. 116. P.485-482.
41. Konstantinidis T.G., Tsigalou C., Bisiklis A et al. Autoantibodies in patients with asthma: is there a link between asthma and autoimmunity? Int. J. Immunological Studies, 2012. Vol. 1. No. 4.
42. Lacroix-Desmazes S., Kaveri S.V., Mouthon L., Ayoub A., Malanchere E., Coutinho A., Kazatchkine M.D. – Self-reactive natural autoantibodies in healthy individuals. J. Immunol. Methods, 1998. 216. P.117-137.
43. Lacroix-Desmazes S., Misra N., Bayry J., Mohanty D., Kaveri S.V., Kazatchkine M.D. Autoantibodies to factor VIII. Autoimmunity Reviews, 2002. 1. P.105-110.
44. Rochet N., Blanche S., Carel J.C., Fischer A., Deist F.L., Griscelli C., Van Obberghen E., Marchand-Brustel Y. Hypoglycaemia induced by antibodies to insulin receptor. Diabetologia, 1989. 32. P.67-172.
45. Schwartz R. S. Anti-DNA antibodies and the problem of autoimmunity. Cell Immunol 1986. 99 (1): 38-43.
46. Shoenfeld Y. Etiology and pathogenetic mechanisms of the anti-phospholipid syndrome unraveled. TRENDS in Immunology. January 2003. Vol. 24 No. 1. P.5-7.
47. Toyota T., Suzuki H., Umezumi M., Fujiya H., Suzuki S., Goto Y. Remission of insulin resistant diabetes in two patients with anti-insulin receptor antibodies. Tohoku J. Exp. Med., 1982. 138. P.187-198.
48. Tuohy V.K., Altuntas C.Z. Autoimmunity and premature ovarian failure. Reprod. Endocrinol. // Curr. Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2007. 19. P.66-369.
49. Wolk M., Kieselstein M., Hamburger R., Jaul E. – Association between high concentration of antibodies to insulin and some diseases common in the elderly. Gerontology, 1993. 39. P.34-337.

NATURAL (PHYSIOLOGICAL) AUTOANTIBODIES AND REGULATION OF HOMEOSTASIS

© 2015 N.V. Spiridonova, E.I. Basina, V.U. Shchukin

Samara State Medical University

Synthesis of autoantibodies is genetically programmed. All healthy people of different age and sex have the similar complex of autoantibodies, that was formed in prenatal period. The review of the literature represents the importance of determining of the multiparametric analysis of autoantibody markers in the diagnosis of diabetes mellitus, diseases of the nervous, bronchopulmonary, cardiovascular systems, as well as obstetric and gynecological diseases.

Keywords: autoantibodies ELI-P-test, the anti-hCG syndrome, infertility, bleeding, diabetes, stroke, myocardial infarction, asthma, miscarriage, Immunculus.

Natalia Spiridonova, Doctor of Medical Sciences, Professor, the Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Institution of Postgraduate Studies. E-mail: nvspiridonova@mail.ru

Evgenia Basina, Postgraduate Student the Chair of Obstetrics and Gynecology of Institution of Postgraduate Studies.

E-mail: basina83@inbox.ru.

Vladimir Shchukin, Candidate of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Institution of Postgraduate Studies.