

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА КАК МАРКЕР ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ

**Черемных Е.Г., Иванов П.А., Фактор М.И., Чикина Е.Ю.,
Никитина С.Г., Симашкова Н.В., Брусов О.С.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме. Известно, что уровень функциональной активности системы комплемента зависит не только от соотношений и концентраций компонентов, участвующих в образовании конечных продуктов системы, но и от уровня активности ингибиторов. Также многочисленные взаимосвязи с гемостазом вносят существенный вклад в общий уровень активности системы комплемента. При хронических заболеваниях, сопровождающихся дисрегуляцией иммунной системы, неизбежны изменения в функционировании системы комплемента. Все психические заболевания имеют хронический характер, а изменения в иммунной системе у таких больных усиливают их тяжесть. Расстройства аутистического спектра у детей являются психическими заболеваниями. Как правило, у таких детей выявляется дисрегуляция защитных механизмов, что проявляется в чрезмерной восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям. Поэтому уровень функциональной активности всей системы комплемента, как ключевого элемента иммунной системы, имеет диагностическую и прогностическую значимость для этой патологии.

Нами проведены исследования функциональной активности системы комплемента у больных расстройствами аутистического спектра с помощью ранее разработанного метода. Метод основан на реакции простейших *Tetrahymena pyriformis*, которые являются активаторами и мишенями для системы комплемента. В качестве основного параметра при оценке комплемента использовали потенциал комплемента – "СК. Для каждого образца сыворотки при 4-х ее концентрациях (титры 1/20, 1/40, 1/80, 1/160) определяли время гибели половины простейших – T_{50} , с помощью прибора «Биолат». Потенциал комплемента вычисляли как площадь, ограниченную кривой зависимости величины обратной T_{50} от величины обратной титру сыворотки. В соответствии с U-критерием Манна–Уитни установлено различие между группой больных и группой здоровых по параметру T_{50} при титре 1/160 – $Z = 4,43$, $p < 0,001$ и по параметру "СК – $Z = 5,8$, $p < 0,001$. Параметр "СК вычислен с учетом результатов при всех измеренных концентрациях сыворотки, и различие между двумя группами по U-критерию Манна–Уитни больше, чем различие между этими группами по параметру T_{50} . Поэтому параметр "СК принят нами в качестве основного показателя общей функциональной характеристики СК.

Оценку вклада плазменной составляющей гемостаза в уровень функциональной активности системы комплемента проводили с помощью определения потенциала комплемента в сыворотке и плазме

Адрес для переписки:

Черемных Елена Григорьевна
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
Российской академии наук
115522, Россия, Москва, Каширское ш., 34.
Тел.: 8 (985) 225-98-07.
E-mail: elcher10@yandex.ru

Address for correspondence:

Cheremnykh Elena G.,
Mental Health Research Center, Russian Academy
of Sciences
115522, Russian Federation, Moscow,
Kashirskoye highway, 34.
Phone: 7 (985) 225-98-07.
E-mail: elcher10@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.Г. Черемных, П.А. Иванов, М.И. Фактор,
Е.Ю. Чикина, С.Г. Никитина, Н.В. Симашкова,
О.С. Брусов «Система комплемента как маркер
иммунной дисфункции при расстройствах
аутистического спектра у детей» // Медицинская
иммунология, 2019. Т. 21, № 4. С. 773-780.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-773-780

© Черемных Е.Г. и соавт., 2019

For citation:

E.G. Cheremnykh, P.A. Ivanov, M.I. Factor, E.Yu. Chikina,
S.G. Nikitina, N.V. Simashkova, O.S. Brusov "Complement
system as a marker of immune dysfunction in children
autism spectrum disorders", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 4, pp.
773-780.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-773-780

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-773-780

для каждого образца крови у 6 больных расстройствами аутистического спектра и 5 здоровых доноров. Для здоровых разница потенциалов комплемента в плазме и сыворотке небольшая и активность комплемента у всех выше в плазме, чем в сыворотке. Для больных уровни потенциала комплемента в сыворотке и плазме отличаются значительно — у 2-х больных уровень выше в сыворотке, чем в плазме, у 3-х больных уровень в плазме намного выше, чем в сыворотке. Разная вовлеченность коагуляции в активацию СК может свидетельствовать об особенностях дисфункции иммунной системы у больных расстройствами аутистического спектра, причины заболеваний которых различны.

Ключевые слова: комплемент, инфузории *Tetrahymena pyriformis*, подсчет клеток, аутизм, иммунная дисфункция, коагуляция

COMPLEMENT SYSTEM AS A MARKER OF IMMUNE DYSFUNCTION IN CHILDREN AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Cheremnykh E.G., Ivanov P.A., Factor M.I., Chikina E.Yu., Nikitina S.G., Simashkova N.V., Brusov O.S.

Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract. It is known that functional activity of complement system depends not only on balance and concentration of components participating in formation of the system end products, but also on levels of inhibitory activities. Numerous relations with hemostasis also substantially contribute to general level of complement system activity. Changes in complement system functioning are inevitable during chronic diseases accompanied with immune system dysregulation. All mental diseases tend to be chronic and are they aggravated by patients' immune system changes. Autism spectrum disorders in children is a group of mental disorders. Immune system dysregulation is usually detected in such patients, manifesting as excessive susceptibility to viral and bacterial infections. Therefore, the level of its functional activity is diagnostically and prognostically significant in this pathology, since the complement system is a key element of immune system.

We have evaluated functional activity of complement system in patients with autistic spectrum disorders, using the method which was developed earlier. It is based on the reaction of the protozoa (*Tetrahymena pyriformis*) which are both targets and activators for the complement system. The complement system capacity ($^{\circ}\text{SC}$) was used as the main parameter of complement evaluation. The half-time of protozoa survival (T_{50}) was defined using the BioLat device for each serum specimen added at four concentrations (1/20, 1/40, 1/80, 1/160 dilution). The complement capacity was calculated as the area enclosed by influence curve of the reciprocals of T_{50} and the serum dilution. According to Mann–Whitney U test, the difference between patients' and healthy volunteers' groups was established as $Z = 4.43$ (by T_{50} at 1/160 dilution), $p < 0.001$ and by $^{\circ}\text{SC}$ as $Z = 5.8$, $p < 0.001$. $^{\circ}\text{SC}$ was calculated from the results obtained at each serum concentration measured. The difference between the two groups according to Mann–Whitney U test appeared to be more significant than the difference according to T_{50} . Therefore, $^{\circ}\text{SC}$ was taken as the main characteristic of complement system function.

The contribution of hemostasis plasma components to complement system functional activity level was estimated by determination of complement capacity in plasma and serum of each blood sample from 6 patients with autism spectrum disorders and 5 healthy donors. All healthy donors showed small difference between plasma and serum complement capacity, and their complement activity was higher in plasma. In patients' group, the complement capacity levels in plasma and serum differed significantly. The $^{\circ}\text{SC}$ levels of two patients were higher in serum than in plasma, and the $^{\circ}\text{SC}$ levels of three other patients were significantly higher in plasma than in serum. Differential involvement of coagulation into the complement system activation may be indicative for the immune system dysfunction which is observed in patients with autistic spectrum disorders of different etiology.

Keywords: complement, infusoria *Tetrahymena pyriformis*, cell counting, autism, immune dysfunction, coagulation

Введение

Современные представления о роли и функциях системы комплемента (СК) определяют ее как быстрого и эффективного организатора иммунных реакций, вносящего существенный вклад в гомеостаз [10]. Многочисленные функции СК реализуются с учетом точной настройки положительных и отрицательных обратных связей, как в рамках самой системы, так и за счет ее внешних взаимодействий с другими участниками защиты внутренней среды организма.

Существование в сложных системах положительных обратных связей потенциально является угрозой так называемого триггерного эффекта, когда небольшое изменение баланса участников системы вызывает ее перескок на новый уровень функционирования. Для достижения гомеостаза и, соответственно, для выживаемости в сложной системе организму человека необходимы регуляторы в узловых точках, снижающие риск неконтролируемого роста активных компонентов. Уровень функциональной активности СК зависит не только от соотношений и концентраций компонентов, участвующих в образовании конечных продуктов системы, но и от уровня активности ингибиторов. Также многочисленные взаимосвязи с гемостазом, киннин-каликреиновой системой и иммунными клетками вносят вклад в общий уровень активности СК. При хронических заболеваниях, сопровождающихся дисрегуляцией иммунной системы, неизбежны изменения в функционировании СК.

Все психические заболевания имеют хронический характер, а изменения в иммунной системе у таких больных усиливают их тяжесть. Существуют многочисленные исследования с использованием иммуномодуляторов при лечении шизофрении, которые приводят к стойкой ремиссии [2].

Расстройства аутистического спектра (РАС) у детей также являются психическими заболеваниями, для которых характерно аномальное поведение, трудность социальной коммуникации, сужение интересов и многократное повторение поведенческих актов. РАС часто сопровождаются эпилепсией, депрессией, тревожным состоянием и гиперактивным расстройством с дефицитом внимания. Как правило, у таких детей выявляется дисрегуляция иммунной системы, дети с этим заболеванием чрезмерно восприимчивы к вирусным и бактериальным инфекциям, что свидетельствует о нарушениях в защитных механизмах организма, в том числе и в системе комплемента. Поэтому уровень функциональной активности СК имеет диагностическую и прогностическую значимость для этой патологии [8, 12].

Как правило, СК оценивают по количеству отдельных ее компонентов – например, С3, С4, С5, что не может служить общей характеристикой функциональной активности системы. В связи с этим нами был разработан количественный метод и методика определения общей функциональной оценки СК [3, 4]. Кроме того, для определения вклада гемостаза в уровень функциональной активности СК разработан метод для оценки взаимодействия СК и гемостаза, первые результаты этого исследования представлены в настоящей статье.

Материалы и методы

Оценку СК в сыворотке крови проводили для группы 64 больных детей с РАС (детский аутизм, инфантильный психоз – F84.02) в возрасте от 3 до 15 лет и контрольной группы в 28 соматически и психически здоровых детей, сопоставимых по возрасту. Сравнения между группами проводили в программе Statistica 7.0 с использованием непараметрического метода Манна–Уитни.

Уровень взаимодействия СК и коагуляции оценивали в группе больных детей с РАС (6 человек) при сравнении с группой здоровых в 5 человек. Для этого сравнивали функциональную

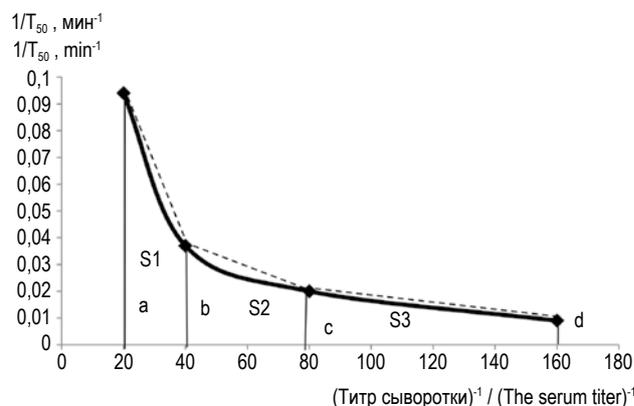


Рисунок 1. Пример вычисления потенциала СК

Данные для примера вычисления потенциала СК				
$(\text{Титр сыворотки})^{-1}$	20	40	80	160
T_{50} , мин	10,61	26,77	49,86	110,87
$1/T_{50}$ мин ⁻¹	0,094	0,037	0,02	0,009

$$^{\circ}\text{СК} = S1+S2+S3 = (a+b)/2 \cdot 20 + (b+c)/2 \cdot 40 + (c+d)/2 \cdot 80 = 3,6 \text{ (мин}^{-1} \cdot \text{ч титр}^{-1}\text{)}$$

Figure 1. Example of calculating the SC potential SK

Data for the example of calculating the potential of SC				
$(\text{The serum titer})^{-1}$	20	40	80	160
T_{50} , min	10.61	26.77	49.86	110.87
$1/T_{50}$ min ⁻¹	0.094	0.037	0.02	0.009

$$^{\circ}\text{SC} = S1+S2+S3 = (a+b)/2 \cdot 20 + (b+c)/2 \cdot 40 + (c+d)/2 \cdot 80 = 3,6 \text{ (min}^{-1} \cdot \text{ч titer}^{-1}\text{)}$$

активность СК в сыворотке и плазме для каждого образца крови.

Метод оценки СК основан на реакции гибели простейших – инфузорий *Tetrahymena pyriformis* (штамм WH14 коллекция Всероссийского НИИ Ветеринарной санитарии и экологии) при добавлении сыворотки, разведенной в буферном растворе с титром 1/20, 1/40, 1/80, 1/160. Для каждой концентрации сыворотки определяли время гибели половины (T_{50}) от начального количества клеток.

В качестве основного параметра при оценке СК использовали потенциал СК (рис. 1). Потенциал СК (°СК) вычисляли как площадь, ограниченную кривой зависимости величины обратной времени гибели половины простейших $1/T_{50}$ мин⁻¹ от величины обратной титру сыворотки, т.е. коэффициента разведения. На рисунке 1 показан пример вычисления потенциала СК как суммы площадей 3-х трапеций.

Все оценки производили на основании подсчета количества простейших на приборе «Биолат» [5] при воздействии на них раствора сыворотки или плазмы.

Ранее в качестве основы буфера был использован триэтаноламин, но, ввиду невысокой стабильности этого реактива, он был заменен на трис-(гидроксиметил)-аминометан (Трис), титрованный концентрированной кислотой HCl до pH = 7,5. Буферный раствор включал 0,03 М Трис, 2,5 мМ Ca⁺⁺, 1,5 мМ Mg⁺⁺, 0,05 М Na⁺. Все реактивы фирмы Sigma.

Результаты и обсуждение

У 43 больных РАС из 64 при титре сыворотки 1/160 в буферном растворе параметр T_{50} увели-

чен и, соответственно, снижен потенциал СК. В группе здоровых только у 5 из 28 человек эти параметры отличаются от нормальных. Полученные результаты T_{50} при титре сыворотки 1/160 и вычисленные °СК для двух групп после статистической обработки представлены в таблице 1.

В соответствии с U-критерием Манна–Уитни установлено различие между группой больных и группой здоровых по параметру T_{50} (0,625%) – $Z = 4,43$, $p < 0,001$ и по параметру °СК – $Z = 5,8$, $p < 0,001$.

Параметр °СК вычислен с учетом результатов при всех измеренных концентрациях сыворотки, и различие между двумя группами по U-критерию Манна–Уитни больше, чем различие между этими группами по параметру T_{50} . Поэтому параметр °СК принят нами в качестве основного показателя общей функциональной характеристики СК.

Активация СК в растворах сыворотки крови происходит вследствие взаимодействия пусковых компонентов СК с пептидогликанами клеточной стенки инфузорий. Конечные продукты СК – мембранно-атакующие комплексы, образующиеся на мембране простейших, являются причиной их гибели [1].

К системе комплемента относят более 40 белков – эффекторов, ингибиторов и рецепторов, растворимых и локализованных на мембранах клеток крови. Эта каскадная протеолитическая система, имеет 3 пути активации – классический, лектиновый и альтернативный. Каждый последующий фермент системы является субстратом предыдущего, активированного протеолизом или комплексованием с другими компонентами. Все три пути приводят к общей точке – ферментативной реакции образования из профермента

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

TABLE 1. RESULTS OF THE EVALUATION OF THE COMPLEMENT SYSTEM FUNCTIONAL ACTIVITY

Параметр Parameter	Группа больных РАС (64) Group of patients with RAS (64)		Контрольная группа (28) Control group (28)	
	T_{50} при титре сыворотки 1/160 T_{50} with a titer sera 1/160	°СК °SC	T_{50} при титре сыворотки 1/160 T_{50} with a titer sera 1/160	°СК °SC
Медиана Median	91,4	5,45	56,6	7,8
$Q_{0,25}$ $Q_{0,25}$	62,6	4,35	45,7	6,9
$Q_{0,75}$ $Q_{0,75}$	120	6,3	71,1	10,6
Максимум Maximum	200	14,5	107,5	21,6
Минимум Minimum	28,3	2,8	28,1	4,6

С3 узлового компонента СК – С3b и анафила-токсина С3а.

Пусковые компоненты каждого из путей активации: в классическом пути – С1q, в лектиновом – MBL. Альтернативный путь начинается с взаимодействия С3 с липополисахаридами мембран патогенов. Существует также спонтанный гидролиз С3, продукт которого С3b(H₂O), объединяясь с фактором В (фВ), гидролизует С3 до С3а и С3b, а С3b совместно с Bb может гидролизовать С3, тем самым реализовывая положительную обратную связь. Белки С2b, С3а, С4а, С5а – остатки после протеолиза активных компонентов, также являются участниками общей системы гомеостаза в крови. Обязательным условием для систем с положительной обратной связью является наличие ингибиторов в узловых точках системы. Для СК такими ингибиторами являются белки серпины – ингибиторы сериновых протеаз: для С1 – ингибитор С1INC, для С3b – фактор I совместно с фактором Н и С4ВР. Их концентрация может существенно изменять результирующую функциональную активность СК.

Концентрация в сыворотке профермента С3 самая высокая среди всех компонентов СК, и эта концентрация выше, чем концентрация С4 в 2,4 раза, а для С2 в 35 раз! [6]. Поскольку положительная обратная связь СК включает узловой компонент – С3 с его увеличенной концентрацией, необходим регулятор, не позволяющий системе чрезмерно увеличивать конечный продукт – мембрану атакующий комплекс (МАК). Основной ингибитор этого звена, фактор I (фI), в присутствии фактора Н (фН) и ингибитора С4ВР расщепляет активный фермент С3b на фрагменты, iC3b, С3d, С3с, которые взаимодействуют с рецепторами клеток крови, включают их внутриклеточные пути синтеза цитокинов и других сигнальных молекул. Таким образом, от этого ингибирования зависят потенциалы 2 путей после гидролиза С3:

– образование молекул, обеспечивающих взаимодействие СК с нейтрофилами и моноцитами,

а также натуральными киллерами, дендритными и тучными клетками, В и Т-лимфоцитами;

– терминальный путь синтеза конечного продукта комплемента – МАК.

Оказывается, что у детей с РАС концентрации фI, фН и С1q выше, чем у психически здоровых детей [9], а, следовательно, количество конечных продуктов СК – МАК уменьшено, и при этом увеличено количество фрагментов С3b – iC3b, С3с, С3d. Следствием такой особенности данной патологии является дисбаланс иммунной системы, который проявляется в увеличенной чувствительности больных РАС к вирусным и бактериальным инфекциям.

Результаты настоящего исследования показывают, что в группе больных детей снижена функциональная активность СК, т.е. количество конечных продуктов СК уменьшено у 67% больных по сравнению со здоровыми. Этот результат особенно выражен при титре сыворотки 1/160, а вычисленный показатель – потенциал комплемента также достоверно отличается между группами больных и здоровых. И если учесть излишнюю восприимчивость к вирусным инфекциям больных РАС, то для успешного фагоцитоза патогенов у этих больных нет достаточного количества сильных опсонин С3b и литических комплексов МАК. Фрагменты iC3b, С3с и увеличенные количества молекул С1q приводят к излишней несбалансированной активации иммунной системы. Уменьшение количества конечного продукта СК (МАК), непосредственно убивающего чужеродные объекты в крови, является фактором риска по отношению к защите от бактериальных агентов.

Но увеличенная активность фI – проявление системного регулирования гомеостаза, так как при выявленной у больных РАС излишней активности С1q, возможно, обусловленной генетическими факторами, СК может повреждать собственные клетки организма. Установлено [11], что в постнатальном созревании синаптических сетей – «обрезка синапсов» – принимает

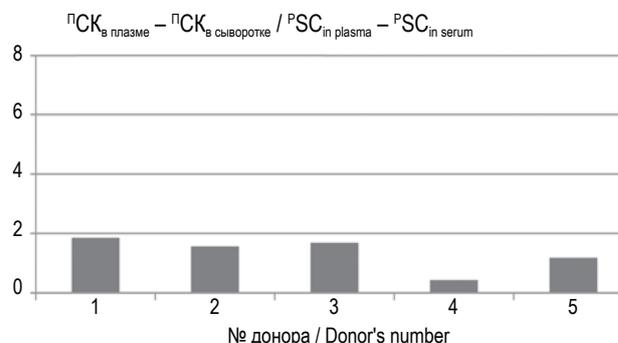
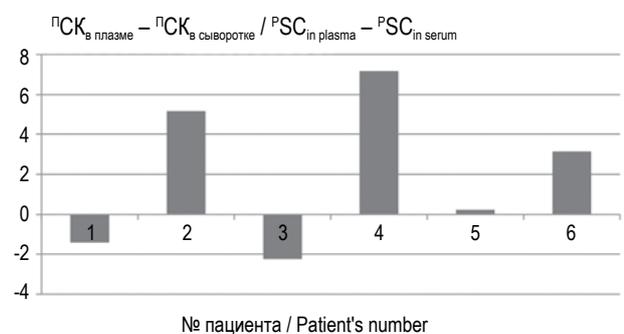


Рисунок 2. Разность потенциалов СК в плазме и сыворотке крови: А – больных РАС, Б – здоровых доноров

Figure 2. Difference in SC potentials in plasma and serum: A, patients with RAS; B, healthy donors

непосредственное участие С1q, и его увеличенные концентрации могут приводить к неверной настройке нейронных связей. Таким образом, генетически предопределенное увеличенное количество молекул пускового элемента СК является причиной дисбаланса не только в иммунной системе таких больных, но и причиной функциональных изменений в мозге.

Для оценки уровня и суммарной направленности функциональных связей между СК и одной из составляющих гемостаза – коагуляцией, использовали вычисления разности потенциалов СК в плазме и сыворотке одного и того же образца крови.

Уровень взаимодействия СК и коагуляции для 6 больных и 5 здоровых показаны на диаграммах рисунка 2.

Гомеостаз организма зависит от многих взаимодействующих факторов, в том числе уровней активности путей коагуляции, связь которых с СК многоточечна и двунаправлена [7]. Связь гемостаза и комплемента настолько плотная, что они рассматриваются как единая система сериновых протеаз. Эта система имеет важнейшее значение для эффективной защиты от патогенов, а также при травмах от кровотечения и внедрения микроорганизмов в рану. Но в связи с наличием и в комплементе, и в гемостазе положительных обратных связей при сбоях в иммунном ответе возможна неконтролируемая активация не только СК, но и коагуляции. Гомеостаз во многом определяется устойчивостью этих систем, т.е. от сбалансированности активаторов и ингибиторов, многие из которых участвуют и в СК, и в коагуляции. Нарушения баланса могут определяться наследственными причинами или эпигенетическими изменениями экспрессии белков, из-за неблагоприятного воздействия на организм внешних факторов. Для оценки результирующего уровня взаимодействия СК и коагуляции нами начаты исследования функциональной активности комплемента в сыворотке и плазме крови,

где, кроме компонентов СК, присутствуют ферменты путей коагуляции.

При активации СК в плазме в эту систему вовлекаются активные компоненты путей коагуляции, и разница в результатах оценки СК в плазме и сыворотке может отражать уровень взаимодействия СК и коагуляции.

Для здоровых разница СК в плазме и сыворотке небольшая и активность СК у всех выше в плазме, чем в сыворотке. Для больных уровни СК в сыворотке и плазме отличаются значительно – у 2-х больных активность СК выше в сыворотке, чем в плазме, у 3-х больных плазме намного выше, чем в сыворотке. Такая разная вовлеченность коагуляционных факторов в активацию СК может свидетельствовать об особенностях дисфункции иммунной системы у больных РАС, причины заболеваний которых различны, например, это могут быть генетически обусловленные или постнатально действующие факторы на развивающийся организм ребенка.

Выводы

Для оценки функциональной активности СК наиболее информативным является рассчитанный по 4-м измеренным титрам сыворотки потенциал системы комплемента – СК (мин⁻¹ × титр⁻¹).

Группа из 64 детей, больных РАС, статистически достоверно отличается от группы здоровых, а снижение СК у 67% больных может свидетельствовать о дисбалансе в иммунной системе, который проявляется излишней восприимчивостью таких детей к вирусным и бактериальным инфекциям.

Оценка взаимодействия систем коагуляции и комплемента позволит получать более подробную информацию об особенностях функционирования системы сериновых протеаз и в процессе следующего этапа наших исследований будет охарактеризована с целью получения новых маркеров дисбаланса иммунной системы.

Список литературы / References

1. Иванов П.А., Фактор М.И., Карпова Н.С., Черемных Е.Г., Бруссов О.С. Комплемент-опосредованная гибель инфузорий *Tetrahymena pyriformis* под воздействием сыворотки крови человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2015. Т. 160, № 12. С. 739-743. [Ivanov P.A., Faktor M.I., Karpova N.S., Cheremnykh E.G., Brusov O.S. Complement-mediated death of ciliate *Tetrahymena pyriformis* caused by human blood serum. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2016, Vol. 160, no. 12, pp. 739-743. (In Russ.)]
2. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. М.: Медицинская книга, 2010. 288 с. [Kryzhanovsky G.N., Akmaev I.G., Magaeva S.V., Morozov S.G. Neuroimmunoendocrine interactions in norm and pathology]. Moscow: Medical Book, 2010. 288 p.
3. Кулешина О.Н., Козлов Л.В., Черемных Е.Г. Универсальный метод определения функциональной активности комплемента человека, лабораторных, домашних и сельскохозяйственных животных, земноводных и птиц // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2014. Т. 157, № 2. С. 254-257. [Kuleshina O.N., Kozlov L.V., Cheremnykh E.G. A universal method for measuring functional activity of complement

in humans, laboratory, domestic, and agricultural animals, amphibians, and birds. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2014, Vol. 157, no. 2, pp. 254-257. (In Russ.)]

4. Черемных Е.Г., Иванов П.А., Фактор М.И., Карпова Н.С., Васильева Е.Ф., Гусев К.В., Брусов О.С. Новый метод оценки функциональной активности системы комплемента // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 479-488. [Cheremnykh E.G., Ivanov P.A., Faktor M.I., Karpova N.S., Vasilyeva E.F., Gusev K.V., Brusov O.S. A new method to assess functional activity of serum complement system. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 5, pp. 479-488. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-479-488.

5. Черемных Е.Г., Покатаев А.С., Гридунова В.Н. Прибор для биологических исследований. Патент РФ № 2361913 С2, Бюл. № 20, 2009. [Cheremnykh E.G., Pokataev A.S., Gridunova V.N. The device for biological research. RF Patent 2361913 C2, Bull. 20, 20.07.2009.]

6. Шавлюгин Е.А., Ханин М.А. Математическая модель активации системы комплемента при участии контактной системы свертывания крови // Фундаментальные исследования, 2012. № 1. С. 172-178. [Shavlyugin E.A., Khanin M.A. A mathematical model of activation of the complement system with the participation of the contact system of blood coagulation. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2012, no. 1, pp. 172-178. (In Russ.)]

7. Amara U., Flierl M.A., Rittirsch D., Klos A., Chen H., Acker B., Brückner U.B., Nilsson B., Gebhard F., Lambris J.D., Huber-Lang M. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 9, pp. 5628-5636.

8. Gupta S., Aggarwal S., Heads C. Dysregulated immune system in children with autism: Beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. *J. Autism Dev. Disord.*, 1996, Vol. 26, no. 4, pp. 439-452.

9. Momeni N., Brudin L., Behnia F., Nordstrom B., Yosefi-Oudarji A., Sivberg B., Joghataei M.T., Persson B.L. High complement factor I activity in the plasma of children with autism spectrum disorders. *Autism Res. Treat.*, 2012, 868576, 6 p. doi: 10.1155/2012/868576.

10. Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 9, pp. 785-797.

11. Stephan A.H., Barres B.A., Stevens B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2012, no. 35, pp. 369-389.

12. Torrente F., Ashwood P., Day R., Machado N., Furlano R.I., Anthony A., Davies S.E., Wakefield A.J., Thomson M.A., Walker-Smith J.A., Murch S.H. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol. Psychiatry*, 2002, no. 7, pp. 375-382.

Авторы:

Черемных Е.Г. – к.т.н., старший научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук, Москва, Россия

Иванов П.А. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук, Москва, Россия

Фактор М.И. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук, Москва, Россия

Authors:

Cheremnykh E.G., PhD (Technical Sciences), Senior Research Associate, Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Ivanov P.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Neuroimmunology Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Faktor M.I., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Чикина Е.Ю. — лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук, Москва, Россия

Никитина С.Г. — младший научный сотрудник отделения детской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук, Москва, Россия

Симашкова Н.В. — д.м.н., профессор, заведующая отделом детской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук, Москва, Россия

Брусов О.С. — к.б.н., заведующий лабораторией биохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук, Москва, Россия

Chikina E. Yu., Research Laboratory Assistant, Laboratory of Pathophysiology, Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Nikitina S. G., Junior Research Associate, Department of Pediatric Psychiatry, Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Simashkova N. V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatric Psychiatry, Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Brusov O. S., PhD (Biology), Head, Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Поступила 18.06.2018

Отправлена на доработку 22.06.2018

Принята к печати 02.07.2018

Received 18.06.2018

Revision received 22.06.2018

Accepted 02.07.2018