

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ляпунов В.А.,  
Устьянцева Л.С.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Значительное распространение хронических урогенитальных заболеваний как вирусной, так и бактериальной этиологии у женщин репродуктивного возраста приводит к увеличению частоты внутриутробного инфицирования плода. Это обуславливает нарушение постнатальной адаптации новорожденных и увеличение у них числа инфекционных осложнений. С целью оценки состояния иммунной системы проведено обследование 49 детей, родившихся от женщин с урогенитальной инфекцией, из них 29 новорожденных с осложненным течением раннего периода адаптации (основная группа) и 20 детей, выписанных с диагнозом «здоров» на 3–5 сутки жизни (группа сравнения). Методом проточной цитометрии в пуповинной крови определяли количество  $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD3^+CD16^+CD56^+$  клеток, уровень экспрессии маркеров активации моноцитов  $CD14$  (HLA-DR) и лимфоцитов ( $CD25^+$ ,  $CD69^+$ ), а также маркеров, характеризующих функциональную зрелость клеток ( $CD45RO$ ,  $CD45RA$ ), как в общем пуле лимфоцитов, так и в популяции Т-клеток. Содержание  $IL-1\beta$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$ ,  $IL-4$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$ ,  $IL-10$  оценивали методом иммуноферментного анализа. Проведенные исследования показали, что в пуповинной крови новорожденных основной группы отмечается статистически значимое снижение относительного содержания  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  и  $CD4^+CD25^+$  клеток, сопряженного с повышением абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов, В-клеток и численности натуральных киллеров, уровня экспрессии  $CD45RO^+$ ,  $CD45RA^+$  и  $CD3^+CD45RO^+$ -рецепторов, маркеров активации  $CD69^+$  и  $CD14^+HLA-DR^+$ , а также с достоверным увеличением продукции  $IL-8$ . Определение количества  $CD45RO^+$ ,  $CD3^+CD45RO^+$ ,  $CD69^+$  и  $CD14^+HLA-DR^+$  клеток и содержания  $IL-8$  у новорожденных может служить в качестве прогностических критериев для выделения группы риска по нарушению течения раннего периода адаптации и развитию инфекционной патологии.

**Ключевые слова:** пуповинная кровь, иммунологические показатели, урогенитальная инфекция

### Адрес для переписки:

Ремизова Ирина Ивановна  
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ  
620089, Россия, г. Екатеринбург, ул. Родонитовая, 3/1-45.  
Тел.: 8 (343) 371-28-30.  
E-mail: RemizovaII@yandex.ru

### Address for correspondence:

Remizova Irina I.  
Ural Research Institute of the Mother and Child Care, Russian Ministry of Health Care  
620089, Russian Federation, Ekaterinburg, Rodonitovaya str., 3/1-45.  
Phone: 7 (343) 371-28-30.  
E-mail: RemizovaII@yandex.ru

### Образец цитирования:

И.И. Ремизова, Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, В.А. Ляпунов, Л.С. Устьянцева, «Иммунологические показатели пуповинной крови детей, родившихся от женщин с урогенитальной инфекцией» // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 3. С. 253–260. doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-253-260

### For citation:

I.I. Remizova, G.N. Chistyakova, I.A. Gazieva, V.A. Lyapunov, L.S. Ustyantseva, "Immunological parameters of umbilical cord blood from children born to women with urogenital infections", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2015, Vol. 17, no. 3, pp. 253–260. doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-253-260

# IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF UMBILICAL CORD BLOOD FROM CHILDREN BORN TO WOMEN WITH UROGENITAL INFECTIONS

Remizova I.I., Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Lyapunov V.A., Ustyantseva L.S.

Ural Research Institute of the Mother and Child Care, Russian Ministry of Health Care, Ekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Significant incidence of chronic urogenital diseases, both of viral and bacterial origin in women of reproductive age leads to an increase in the frequency of intrauterine infections. These disorders lead to disturbances of postnatal adaptation of newborns and increased numbers of infectious complications. In order to assess the state of immune system, we examined forty-eight children born to women with urogenital infection, including twenty-nine infants with complicated course of early adaptation period (study group) and twenty children diagnosed as healthy upon discharge by the day 3 to 5 after birth (comparison group). By means of flow cytometry, the following subpopulations were assayed in cord blood: CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> cells, expression levels of markers specific to activated monocytes CD14 (HLA-DR), and lymphocytes (CD25<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>), like as markers of functionally mature cells (CD45RO, CD45RA), both in total lymphocyte pool and among T cell populations. Contents of IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 were assessed by ELISA technique. Our studies have shown that umbilical cord blood samples from the main group of newborns showed a statistically significant decrease in relative content of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells, along with increase in the absolute numbers of leukocytes and lymphocytes, B-cells and NK cells, as well as expression of CD45RO<sup>+</sup>, CD45RA<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> receptors, CD69<sup>+</sup> and CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> activation markers, accompanied by a significant increase of IL-8 production. Numerical determination of CD45RO<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup> and CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> cells, and IL-8 contents in newborns, may serve as prognostic criteria for assignment of risk group for early adaptation disturbances and development of infectious diseases.

**Keywords:** umbilical cord blood, immunological parameters, urogenital infection

Значительное распространение хронических уrogenитальных заболеваний как вирусной, так и бактериальной этиологии у женщин репродуктивного возраста приводит к увеличению частоты внутриутробного инфицирования плода [1, 7]. Это обуславливает нарушение постнатальной адаптации новорожденных и способствует увеличению у них числа инфекционных осложнений [2, 3].

Показано, что внутриутробное инфицирование плода не всегда реализуется в инфекционный процесс [12]. В то же время иммунологическая толерантность к возбудителю может привести к длительной персистенции и развитию латентной инфекции. Отмечено, что у этой группы детей достоверно чаще наблюдается формирование нарушений функции ЦНС, почек, эндокринной системы и других органов в течение первых лет жизни [4, 13].

Иммунологические показатели пуповинной крови новорожденного отражают степень зрелости иммунной системы, сформировавшейся на протяжении антенатального периода, и яв-

ляются стартовой характеристикой противоинфекционной резистентности новорожденного, от которой в дальнейшем зависит риск реализации инфекционной патологии, что и определило **цель настоящего исследования** — оценить показатели пуповинной крови детей, родившихся от женщин с уrogenитальной инфекцией.

Проведено исследование 49 образцов пуповинной крови новорожденных, родившихся на 37-42 неделе гестации от женщин с уrogenитальной инфекцией, из них: 29 детей с осложненным течением раннего периода адаптации (основная группа) и 20 детей с неосложненным течением раннего периода адаптации, выписанных на 3-5 сутки жизни с диагнозом «здоров» (группа сравнения).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, от всех женщин получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и использование биологических материалов (своего и ребенка) в научных целях.

Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя, конъюгированных с флюоросцеинизотиоцианатом и фикоэритрином. Определяли количество  $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD3^+CD16^+CD56^+$  клеток, уровень экспрессии маркеров активации моноцитов ( $CD14HLA-DR$ ) и лимфоцитов ( $CD25$ ,  $CD69$ ), а также маркеров, характеризующих функциональную зрелость клеток ( $CD45RO$ ,  $CD45RA$ ), как в общем пуле лимфоцитов, так и в популяции Т-клеток. Уровень цитокинов в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителей наборов. Содержание  $IL-1\beta$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$ ,  $IL-4$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$ ,  $IL-10$  определяли с помощью коммерческих тест-систем «Вектор Бест» (Россия). Детекцию проводили на иммуноферментном анализаторе «Multiskan MCC/340» фирмы Labsystems (Финляндия). Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2007» и «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft, США). Проводилась проверка соответствия распределения количественных признаков закону нормального распределения. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием стандартного отклонения. Для признаков с отличным от нормального распределения — медиану (Me) с указанием межквартильного размаха (25-го и 75-го перцентилей [ $Q_{25}$  и  $Q_{75}$ ]). Сравнение количественных признаков проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости межгрупповых различий принимали  $< 0,05$ .

Ведущими осложнениями беременности женщин являлись воспалительные заболевания гениталий (кольпит — 48,3%, цервицит — 37,9%, бактериальный вагиноз — 24,1%).

В спектре микроорганизмов, идентифицированных из шейки матки, доминировали возбудители условно-патогенной (*S. aureus*, *E. coli*, *Str. agalactiae*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida albicans*) и патогенной (*Mycoplasma (hominis + genitalium)*, *Ch. trachomatis*) микрофлоры.

Угроза прерывания беременности у женщин с инфекционной патологией выявлялась в 24,1% случаев, плацентарная недостаточность — в 51,7% случаев, хроническая внутриутробная гипоксия плода — в 37,9% наблюдений, у 3-х (10,3%) жен-

щин диагностирована преэклампсия умеренной степени тяжести.

Все дети родились доношенными в сроке гестации 37-42 недели. Путем операции кесарева сечения родилось 62,1% детей основной группы и 40% новорожденных группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Масса тела при рождении у новорожденных основной группы была несколько ниже, чем у детей группы сравнения ( $3253,1 \pm 528,3$  г против  $3511,0 \pm 339,8$  г,  $p > 0,05$ ).

При клинической оценке состояния новорожденных с осложненным течением раннего периода адаптации было установлено, что состояние асфиксии умеренной степени тяжести перенесли 58,6% детей ( $p < 0,01$ ). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте в этой группе детей была статистически значимо ниже, чем у здоровых новорожденных ( $6,58 \pm 0,81$  против  $7,4 \pm 0,52$  баллов,  $p < 0,05$ ). Достоверных различий по шкале Апгар на 5-й минуте жизни не выявлено ( $7,7 \pm 0,6$  против  $8,20 \pm 0,4$ ,  $p > 0,05$ ).

Адаптационный период у 44,8% новорожденных основной группы был отягощен гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, пролонгированным течением желтухи — 17,2%, гипогликемией — 13,8%, анемией — 10,3%, внутриутробной инфекцией (ВУИ) — 13,9% случаев.

При иммунологическом исследовании пуповинной крови было обнаружено, что у детей от женщин с урогенитальной инфекцией и нарушением раннего периода адаптации отмечалось достоверное снижение процентного содержания  $CD3^+$  и  $CD4^+$  популяций лимфоцитов ( $p < 0,05$  в обоих случаях) (табл. 1). Абсолютная численность лейкоцитов, лимфоцитов и  $CD19^+$  клеток статистически значимо превышала параметры группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Относительное число Т-цитотоксических лимфоцитов было достоверно снижено ( $p < 0,05$ ), а относительное и абсолютное содержание натуральных киллеров, напротив, статистически значимо превышало аналогичные показатели детей от женщин с инфекционной патологией и неосложненным течением раннего периода постнатальной адаптации ( $p < 0,001$  в обоих случаях).

При оценке фенотипической и функциональной зрелости иммунокомпетентных клеток установлено достоверное увеличение общего количества  $CD45RO^+$ ,  $CD3^+CD45RO^+$  и  $CD45RA^+$  лимфоцитов, а также численности  $CD14^+HLA-DR^+$  моноцитов и абсолютного содержания клеток, экспрессирующих рецептор  $CD69^+$  у новорожденных основной группы относительно параметров группы сравнения ( $p < 0,05$  во всех случаях) (табл. 2).

**ТАБЛИЦА 1. ПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, Ме (Q<sub>25</sub> И Q<sub>75</sub>)**

Показатели	Дети, родившиеся от женщин с урогенитальной инфекцией (n = 49)		Уровень значимости (p)
	Новорожденные с осложненным течением раннего периода адаптации (основная группа, n = 29)	Новорожденные без осложненного течения раннего периода адаптации (группа сравнения, n = 20)	
Лейкоциты, абс.	12,78 (10,76-14,44)	10,48 (8,39-11,51)	0,029
Лимфоциты, %	40,5 (34,25-48,25)	33,0 (31,0-39,0)	
Лимфоциты, абс.	5,32 (3,9-6,59)	3,48 (2,61-4,31)	0,005
CD3 <sup>+</sup> , %	53,0 (40,25-61,0)	64,5 (58,5-69,0)	0,0003
CD3 <sup>+</sup> , абс.	2,53 (2,06-3,06)	2,01 (1,71-3,94)	
CD19 <sup>+</sup> , %	14,0 (9,0-16,0)	13,0 (11,0-18,0)	
CD19 <sup>+</sup> , абс.	0,76 (0,52-0,96)	0,48 (0,33-0,49)	0,015
CD4 <sup>+</sup> , %	39,0 (28,0-44,0)	47,0 (46,3-51,0)	0,001
CD4 <sup>+</sup> , абс.	1,79 (1,48-2,37)	1,5 (1,27-2,02)	
CD8 <sup>+</sup> , %	11,5 (9,25-15,75)	16,5 (13,5-17,75)	0,04
CD8 <sup>+</sup> , абс.	0,63 (0,55-0,82)	0,53 (0,43-0,75)	
CD16 <sup>+</sup> ,56 <sup>+</sup> , %	15,0 (7,0-23,0)	7,0 (6,0-8,75)	0,0004
CD16 <sup>+</sup> ,56 <sup>+</sup> , абс.	0,61 (0,32-1,28)	0,25 (0,16-0,29)	0,0001
CD4/CD8	2,53 (1,82-3,66)	2,97 (2,47-3,51)	
CD45RA <sup>+</sup> , %	58,0 (48,0-69,0)	69,0 (48,0-63,0)	
CD45RA <sup>+</sup> , абс.	3,2 (2,89-3,61)	2,07 (1,58-2,44)	0,03
CD3 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> , %	11,0 (7,25-12,75)	12,0 (9,75-15,0)	
CD3 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> , абс.	0,54 (0,30-0,72)	0,47 (0,36-0,54)	
CD45RO <sup>+</sup> , %	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (2,75-3,25)	
CD45RO <sup>+</sup> , абс.	0,19 (0,13-0,21)	0,10 (0,09-0,12)	0,0006
CD3 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup> , %	2,0 (1,2-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	
CD3 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup> , абс.	0,10 (0,07-0,15)	0,06 (0,05-0,07)	0,016

Исследование уровня про- и противовоспалительных цитокинов показало, что у новорожденных с риском развития инфекционной патологии наблюдалось повышенное содержание IL-8 по сравнению с аналогичными показателями детей группы сравнения ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

При индивидуальном анализе иммунологических параметров установлено, что в 62,1% случаев показатели новорожденных от женщин с урогенитальной инфекцией были менее 2,5-го и более 97,5-го перцентилей. При этом в 68,9% случаев у новорожденных зафиксировано повышение относительного числа моноцитов, экс-

**ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, Ме (Q<sub>25</sub> И Q<sub>75</sub>)**

Показатели	Дети, родившиеся от женщин с урогенитальной инфекцией (n = 49)		Уровень значимости (p)
	Новорожденные с осложненным течением раннего периода адаптации (основная группа, n = 29)	Новорожденные без осложненного течения раннего периода адаптации (группа сравнения, n = 20)	
CD25 <sup>+</sup> , %	4,0 (3,63-5,0)	5,0 (4,0-5,0)	
CD25 <sup>+</sup> , абс.	0,22 (0,20-0,25)	0,16 (0,12-0,22)	
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , %	2,5 (2,0-3,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,037
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , абс.	0,13 (0,09-0,16)	0,12 (0,08-0,14)	
CD69 <sup>+</sup> , %	2,0 (1,15-2,83)	2,0 (1,38-2,25)	
CD69 <sup>+</sup> , абс.	0,10 (0,09-0,13)	0,06 (0,06-0,08)	0,010
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , %	71,0 (69,5-78,0)	70,5(66,25-75,0)	
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , абс.	3,61 (2,75-4,31)	2,9 (2,60-4,10)	0,0001

**ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, Ме (Q<sub>25</sub> И Q<sub>75</sub>)**

Цитокины, пг/мл	Дети, родившиеся от женщин с урогенитальной инфекцией (n = 49)		Уровень значимости (p)
	Новорожденные с осложненным течением раннего периода адаптации (основная группа, n = 29)	Новорожденные без осложненного течения раннего периода адаптации (группа сравнения, n = 20)	
IL-1 $\beta$	0,0 (0,0-0,22)	0,0 (0,0-2,59)	
TNF $\alpha$	1,14 (0,74-1,83)	0,27 (0,0-1,39)	
IFN $\gamma$	3,12 (1,58-4,0)	3,99 (3,28-4,77)	
IL-4	1,63 (1,46-2,0)	1,77 (1,53-1,97)	
IL-6	0,09 (0,06-7,24)	0,06 (0,02-0,19)	
IL-8	141,4 (22,61-336,1)	26,78 (11,67-48,38)	0,001
IL-10	0,47 (0,44-1,10)	2,12 (0,49-6,81)	

прессирующих рецептор HLA-DR, в 75,9% наблюдений — увеличение абсолютного количества CD69<sup>+</sup> клеток и уровня IL-8, а также в 68,9% случаев — повышение общей численности CD45RO<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>45RO<sup>+</sup> лимфоцитов. Отклонение от абсолютного количества лимфоцитов и процентного

содержания CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> клеток у детей основной группы не превышало 60,0% случаев и регистрировалось в пределах от 41,4% до 55,2%.

Необходимо отметить, что повышенное содержание IL-8 (более 97,5-го процентиля,

73,9 пг/мл) отмечалось у 22 (75,9%) новорожденных от женщин с инфекционной патологией, из них: у 7 женщин в течение беременности отмечалась внутриутробная гипоксия плода и 6 женщин имели инфекционно-воспалительные заболевания.

Методом дискриминантного анализа были определены наиболее информативные показатели (уровень экспрессии CD45RO<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> клеток и содержание IL-8), что позволяет их использовать в качестве предикторов осложненного течения раннего периода адаптации.

Иммунологические показатели пуповинной крови при рождении характеризуют степень зрелости и функциональную активность иммунной системы плода. Проведенные исследования показали, что у детей, родившихся от женщин с урогенитальной инфекцией и осложненным течением раннего периода адаптации на фоне повышенного уровня лейкоцитов и лимфоцитов, отмечается снижение процентного содержания основных популяций Т-лимфоцитов.

Данные изменения были сопряжены с активацией факторов врожденного и адаптивного иммунитета, о чем свидетельствует повышение уровня экспрессии рецептора HLA-DR на поверхности моноцитов пуповинной крови, увеличение численности NK-клеток и абсолютного количества CD19<sup>+</sup> лимфоцитов. Молекулы HLA-DR ассоциированы с Т-клеточной активацией и выполняют функцию презентации антигенов CD4<sup>+</sup> клеткам. Кроме того, рецепторы HLA-DR относятся к поздним маркерам активации, которые участвуют в регуляции апоптоза всех типов антигенпрезентирующих клеток. В данном случае повышение количества CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> клеток может отражать активацию моноцитов в ответ на антигенную стимуляцию, а повышение продукции IL-8, в частности активированными макрофагами – развитие воспалительной реакции. В литературе имеются данные, что увеличение количества активированных моноцитов (CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) при развитии внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных свидетельствует о развитии компенсаторных реакций со стороны иммунной системы в условиях повышенной антигенной нагрузки, а повышение уровня IL-8 указывает на реализацию инфекционного процесса [5, 6].

С другой стороны, учитывая тот факт, что наибольшие концентрации IL-8 (более 150 пг/мл) отмечались у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС, то увеличение уровня данного цитокина может быть обуслов-

лено стимуляцией иммунокомпетентных клеток мозговыми антигенами (нейроспецифической енолазой, глиофибрилярным кислым протеином), попадающими в системный кровоток вследствие нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера в результате гибели нейронов. Ряд отечественных и зарубежных авторов указывают на существенную роль провоспалительных цитокинов в развитии перинатального поражения ЦНС [10, 11, 15], а также предикторную значимость определения уровня IL-8 для ранней диагностики повреждений головного мозга у новорожденных в течение 72 часов после рождения [14].

Известно, что лимфоциты в интактном состоянии не экспрессируют рецептор CD69, однако появляются в течение первых часов после активации [9]. По мнению некоторых авторов, повышение относительного числа активированных клеток с маркерами активации CD3<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup> отмечается при хроническом течении инфекционного заболевания [8].

Согласно полученным данным, у новорожденных от женщин с урогенитальной инфекцией увеличение численности активированных моноцитов сопровождалось усилением экспрессии молекул CD69 в общем пуле лимфоцитов, что указывает на повышение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, а также клеток, обладающих киллерной активностью. Кроме того, увеличение абсолютного количества примированных лимфоцитов (CD45RO<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>), содержания «наивных» клеток, снижение относительного содержания Т-хелперов также свидетельствуют о влиянии инфекционных агентов на формирование иммунного ответа в период внутриутробного существования.

В целом полученные данные диктуют необходимость дальнейшего исследования уровня экспрессии маркеров активации, клеток лимфоцитарного и моноцитарного ряда в пуповинной крови новорожденных, что дает возможность для прогнозирования нарушения иммунологической адаптации в раннем периоде постнатальной адаптации.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что состояние иммунной системы детей с осложненным течением раннего периода адаптации, родившихся от женщин с урогенитальной инфекцией, характеризуется снижением относительного содержания CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> клеток, сопряженным с повышением абсо-

лутного количества лейкоцитов и лимфоцитов, В-клеток и численности натуральных киллеров, уровня экспрессии CD45RO<sup>+</sup>, CD45RA<sup>+</sup> и CD3CD45RO-рецепторов, маркеров активации CD69 и CD14HLA-DR, а также увеличением продукции IL-8.

Определение уровня CD45RO<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> клеток и содержания IL-8 может быть использовано в качестве биомаркеров для выделения группы риска по осложненному течению раннего периода адаптации и развитию инфекционной патологии.

## Список литературы / References

1. Апресян С.В., Аракелян В.Ф., Абашидзе А.А. Роль бактериального вагиноза в структуре преждевременных родов // Акушерство, гинекология и репродукция, 2013. Т. 7, № 1. С. 6-7. [Apresian S.V., Arakelyan V.F., Abashidze A.A. The role of bacterial vaginosis in the structure of preterm birth. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2013, Vol. 7, no. 1, pp. 6-7. (In Russ.)]
2. Белькова Ю.А. Инфекции, передающиеся половым путем, при беременности: влияние на ее исход, возможности профилактики и лечения // Фарматека. Акушерство / Гинекология / Педиатрия, 2006. Т. 129, № 14. С. 59-66. [Belkova Yu.A. Infections, sexually transmitted infections, pregnancy: impact on its outcome, the possibility of prevention and treatment. *Farmateka. Akusherstvo / Ginekologiya / Pediatriya = Farmateka. Obstetrics / Gynecology / Pediatrics*, 2006, Vol. 129, no. 14, pp. 59-66. (In Russ.)]
3. Бочарова И.И., Башакин Н.Ф., Аксенов А.Н., Мешкова Е.Н., Малиновская В.В. Влияние урогенитальной инфекции матери на клинко-иммунологическую адаптацию новорожденного // Вопросы практической педиатрии, 2006, Т. 1, № 4. С. 16. [Bocharova I.I., Bashakin N.F., Aksenov A.N., Meshkova E.N., Malinovskaja V.V. Influence of urogenital infections mother's clinical and immunological adaptation newborn. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Questions of Practical Pediatrics*, 2006, Vol. 1, no. 4, p. 16. (In Russ.)]
4. Василено Л.В., Утц И.А., Степанов С.А., Василено Т.Л. Исход беременности и родов при внутриутробном инфицировании плода, состояние здоровья детей в первые годы жизни // Саратовский научно-медицинский журнал, 2007. Т. 17, № 3. С. 57-60. [Vasileno L.V., Utc I.A., Stepanov S.A., Vasileno T.L. The outcome of pregnancy and childbirth in intrauterine fetal infection, the health of children in the first years of life. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific*, 2007, Vol. 17, no. 3, pp. 57-60. (In Russ.)]
5. Долгих Т.И., Нестеренко Э.В., Белкова Т.Н., Шелев М.В. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови новорожденных детей различного срока гестации с внутриутробной инфекцией // Медицинская иммунология, 2010. № 4. С. 417-420. [Dolgih T.I., Nesterenko E.V., Belkova T.N., Shelev M.V. Immunophenotyping of blood lymphocytes of newborns of different gestational age with intrauterine infection. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2010, no. 4, pp. 417-420. (In Russ.)]
6. Долгих Т.И., Шелев М.В., Тирская Ю.И., Белкова Т.Н. Эпидемиологическая характеристика и иммунологические аспекты инфекционной перинатальной патологии // Инфекция и иммунитет, 2012. Т. 2, № 3. С. 651-656. [Dolgikh T.I., Shelev M.V., Tirskaia Yu.I., Belkova T.N. Epidemiological characteristics of infectious and immunological aspects of perinatal pathology. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2012, Vol. 2, no. 3, pp. 651-656. (In Russ.)]
7. Дружинина Е.Б., Мараян А., Протопопова Н.В. Урогенитальные инфекции во время беременности // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН, 2006. № 1. С. 93-94. [Druzhinina E.B., Marayan A., Protoporova N.V. Urogenital infections during pregnancy. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN = Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2006, no. 1, pp. 93-94. (In Russ.)]
8. Кравченко Л.В. Клинико-иммунологические варианты течения герпесвирусной инфекции у детей первого года жизни // Педиатрия, 2009. Т. 88, № 1. С. 33-38. [Kravchenko L.V. Clinical and immunological variants of the course herpesvirus infection in infants. *Pediatriya = Pediatrics*, 2009, Vol. 88, no. 1, pp. 33-38. (In Russ.)]
9. Смолина Т.П., Запорожец Т.С., Горшкова Р.П., Назаренко Е.Л. Ранняя активация лимфоцитов и моноцитов периферической крови человека компонентами протеобактерий *Pseudoalteromonas Nigrifaciens* // Тихоокеанский медицинский журнал, 2009. № 3. С. 45-48. [Smolina T.P., Zaporozhec T.S., Gorshkova R.P., Nazarenko E.L. Early activation of lymphocytes and human peripheral blood monocytes components proteobacteria *Pseudoalteromonas Nigrifaciens*. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2009, no. 3, pp. 45-48. (In Russ.)]
10. Холичев Д.А., Ступак В.С., Филонов В.А., Фирсова Н.В., Ерохова З.Н. Системный воспалительный ответ у новорожденных с поражением центральной нервной системы // Дальневосточный медицинский журнал, 2012. № 3. С.29-32. [Kholichev D.A., Stupak V.S., Filonov V.A., Firsova N.V., Erohova Z.N. Systemic inflammatory response in infants with central nervous system. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal*, 2012, no. 3, pp. 29-32. (In Russ.)]

11. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Бычкова С.В., Занина Е.В., Чарипова Б.Т. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2014. Т. 59, № 2. 66-70. [Chistjakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Bychkova S.V., Zanina E.V., Charipova B.T. Pro- and anti-inflammatory mediators in newborns with perinatal pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and pediatrics*, 2014, Vol. 59, no. 2, pp. 66-70. (In Russ.)]
12. Шабалов Н.П. Общебиологическая проблема: закономерности и последствия перинатального инфицирования // Педиатрия, 2012. Т. 91, № 3. С. 26-31. [Shabalov N.P. General biological problem: patterns and consequences of perinatal transmission. *Pediatrics*, 2012, Vol. 91, no. 3, pp. 26-31. (In Russ.)]
13. Shahian M., Rashtian P., Kalani M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. *Int. J. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 16, no. 7, pp. 487-490.
14. Youn Y.A., Kim S.J., Sung I.K., Chung S.Y., Kim Y.H., Lee I.G. Serial examination of serum IL-8, IL-10 and IL-1Ra levels is significant in neonatal seizures induced by hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Scand. J. Immunol.*, 2012, Vol. 76, pp. 286-293.
15. Youn Y.A., Sung I.K., Lee I.G. The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-8, and IL-10. *Korean J. Pediatr.*, 2013, Vol. 56, no. 7, pp. 271-274.

---

**Авторы:**

**Ремизова И.И.** — к.б.н., старший научный сотрудник отделения биохимических методов исследования, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Чистякова Г.Н.** — д.м.н., профессор, руководитель отделения иммунологии и клинической микробиологии, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Газиева И.А.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Ляпунов В.А.** — младший научный сотрудник отделения иммунологии и микробиологии, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Устьянцева Л.С.** — младший научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

---

**Authors:**

**Remizova I.I.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Biochemical Methods of Investigation, Ural Research Institute of the Mother and Child Care, Russian Ministry of Health Care, Ekaterinburg, Russian Federation

**Chistyakova G.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology and Clinical Microbiology, Ural Research Institute of the Mother and Child Care, Russian Ministry of Health Care, Ekaterinburg, Russian Federation

**Gazieva I.A.**, PhD (Biology), Leading Research Associate, Department of Antenatal Protection of the Fetus, Ural Research Institute of the Mother and Child Care, Russian Ministry of Health Care, Ekaterinburg, Russian Federation

**Lyapunov V.A.**, Junior Research Associate, Department of Immunology and Microbiology, Ural Research Institute of the Mother and Child Care, Russian Ministry of Health Care, Ekaterinburg, Russian Federation

**Ustyantseva L.S.**, Junior Research Associate, Department of Physiology and Pathology of Infants and Young Children, Ural Research Institute of the Mother and Child Care, Russian Ministry of Health Care, Ekaterinburg, Russian Federation

---

Поступила 15.12.2015  
Отправлена на доработку 08.01.2015  
Принята к печати 02.03.2015

---

Received 15.12.2015  
Revision received 08.01.2015  
Accepted 02.03.2015