

УРОВНИ ОСНОВНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ СВЯЗЬ С КЛЕТОЧНЫМ И ГУМОРАЛЬНЫМ ЗВЕНОМ АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Шадуро Д.В., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского; ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. Системная красная волчанка на современном этапе занимает ведущее место среди системных аутоиммунных патологий. Несмотря на существенный прогресс в понимании основных звеньев патогенеза системной красной волчанки, многие аспекты субтильных механизмов прогрессирования волчаночного воспаления по-прежнему остаются неизвестными. На роль персистентных факторов самоподдержания аутоиммунного воспаления может претендовать липополисахарид или эндотоксин грамотригативных кишечных бактерий. Цель работы заключалась в изучении уровней основных субпопуляций лимфоцитов, их возможной связи со специфическими антиэндотоксиновыми антителами и эндотоксин-нейтрализующими рецепторами гранулоцитов и моноцитов периферической крови больных системной красной волчанкой. В исследовании участвовало 48 больных СКВ. Методами проточной цитофлуорометрии и иммуноферментного анализа был определен уровень субпопуляций лимфоцитов, уровни экспрессии антиэндотоксиновых рецепторов на моноцитах и гранулоцитах, а также уровни общих и антиэндотоксиновых иммуноглобулинов. В ходе исследования нами выявлено увеличение уровня общих, активированных и цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение В-лимфоцитов и НК-клеток, снижение эндотоксин-связывающих рецепторов на моноцитах и гранулоцитах, увеличение антиэндотоксиновых антител класса G. Выявлены корреляционные связи между уровнем эндотоксин-связывающих рецепторов на лейкоцитах и уровнем В-лимфоцитов, антиэндотоксиновых антител класса M с уровнем В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов, антиэндотоксиновых антител класса G с уровнем CD4⁺ лимфоцитов. Существенные нарушения в состоянии антиэндотоксинового иммунитета у больных СКВ свидетельствуют, что данный дисбаланс может играть важную роль в механизмах формирования и прогрессирования аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: эндотоксин, системная красная волчанка, лимфоциты, иммуноглобулины, антиэндотоксин-связывающий потенциал

Адрес для переписки:

Шадуро Денис Владимирович
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского;
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского»
295003, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
буль. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 823-99-76.
E-mail: shadden@mail.ru

Address for correspondence:

Shaduro Denis V.
S.I. Georgievsky Medical Academy; V.I. Vernadsky Crimean
Federal University
295003, Russian Federation, Republic of Crimea, Simferopol,
Lenin Blvrd, 5/7.
Phone: 7 (978) 823-99-76.
E-mail: shadden@mail.ru

Образец цитирования:

Д.В. Шадуро, В.А. Белоглазов, А.И. Гордиенко, «Уровни основных субпопуляций лимфоцитов и их связь с клеточным и гуморальным звеном антиэндотоксинового иммунитета у больных системной красной волчанкой» // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 4. С. 359-366.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-359-366

© Шадуро Д.В. и соавт., 2015

For citation:

D.V. Shaduro, V.A. Beloglazov, A.I. Gordienko, "Major lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus and their associations with cellular and humoral anti-endotoxin immunity", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 4, pp. 359-366. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-359-366

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-4-359-366>

MAJOR LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THEIR ASSOCIATIONS WITH CELLULAR AND HUMORAL ANTI-ENDOTOXIN IMMUNITY

Shaduro D.V., Beloglazov V.A., Gordienko A.I.

S.I. Georgievsky Medical Academy; V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. At the present time, systemic lupus erythematosus (SLE) takes the leading place among systemic autoimmune disorders. Despite considerable progress in understanding basic pathogenesis of this disease, many subtle mechanisms of progressive inflammation in SLE are still unknown. It has been discovered that the persistent self-maintenance factors of autoimmune inflammation could be represented by lipopolysaccharides or endotoxins of Gram-negative intestinal bacteria. The objective of this study was to assess the levels of major lymphocyte subpopulations, and their probable relation to specific anti-endotoxin antibodies and endotoxin-neutralizing receptors of granulocytes and monocytes in peripheral blood of SLE patients. The study involved forty-eight patients with SLE. The levels of lymphocyte subpopulations, expression of monocyte and granulocyte anti-endotoxin receptors, amounts of total and endotoxin-specific immunoglobulins were determined by means of, respectively, cytometric analysis and enzyme immunoassay techniques. The results of study have shown an increase in overall numbers of activated and cytotoxic T lymphocytes, a decrease in lymphocytes and NK-cells, diminished levels endotoxin-binding receptors on the monocytes and granulocytes, along with increased anti-endotoxin IgG antibodies. Our study revealed correlations between the levels of the leukocyte endotoxin-binding receptors, and B-lymphocyte contents, like as some associations between anti-endotoxin IgM antibodies, and the levels of B-lymphocytes, and cytotoxic T-lymphocytes. A correlation was also found between anti-endotoxin IgG antibodies and CD4⁺ lymphocyte levels. Significant alterations of the endotoxin-specific immunity among SLE patients suggest that this imbalance might play an important role in the mechanisms of onset and progression of autoimmune diseases.

Keywords: endotoxin, systemic lupus erythematosus, lymphocytes, immunoglobulins, anti-endotoxin binding potential

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) на современном этапе занимает ведущее место среди системных аутоиммунных патологий. В настоящее время болезнь имеет четкую тенденцию к манифестации в более раннем возрасте и характеризуется, как правило, тяжелым течением, нередко резистентным к проводимой базисной терапии [3]. Хотя за последние 60 лет 5- и 10-летняя выживаемость пациентов увеличилась с 74,8 до 94,8% и с 63,2 до 91,4% соответственно [13].

Все это побуждает исследователей к поиску новых возможных механизмов самоподдержания органонеспецифического аутоиммунного воспаления, а также поиску методов патогенетической коррекции, включая и биологическую терапию моноклональными антителами.

Несмотря на существенный прогресс в понимании основных звеньев патогенеза системной красной волчанки, многие аспекты субтильных

механизмов прогрессирования волчаночного воспаления по-прежнему остаются неизвестными [17]. На роль персистентных факторов самоподдержания аутоиммунного воспаления может претендовать липополисахарид (ЛПС) или эндотоксин (ЭТ) грамотригативных кишечных бактерий, основным резервуаром которого в организме человека является кишечная микрофлора. Известно, что ЭТ является мощнейшим провоспалительным фактором и способен приводить к неспецифической поликлональной В- и Т-лимфоцитарной активации [7, 14]. Интегральный эффект определяется балансом между его поступлением во внутренние среды организма и активностью ЭТ-нейтрализующих систем

Цель данной работы заключалась в изучении уровней основных субпопуляций лимфоцитов и их связи со специфическими антиэндотоксиновыми антителами и специфическими эндотоксин-нейтрализующими рецепторами гранулоци-

тов и моноцитов периферической крови больных СКВ.

Материалы и методы

Нами было обследовано 48 пациентов ревматологического отделения КРУ КТМО «Университетская клиника» г. Симферополя, с диагнозом: СКВ I-II степени активности в период с 2011 по 2014 год. Контрольную группу составили 40 относительно здоровых доноров. Материалом исследования послужила цельная цитрированная периферическая кровь и свежезамороженная сыворотка крови, полученная методом центрифугирования цельной крови, взятые с письменного разрешения пациентов и доноров и доставленные в лабораторию клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» с соблюдением холодовой цепочки.

Средний возраст больных составил $36,4 \pm 1,8$ года, продолжительность заболевания соста-

вила $8,0 \pm 1,4$ года, катамнез болезни от 0,5 года до 25 лет. Женщины преобладали в исследовании и составили 89,6%. Распределение больных по степени активности заболевания составило: I степень 41,7%, II степень 58,3%. При этом 68,9% пациентов находились на базисной терапии (азатиоприн – 16 человек, плаквенил – 11, циклофосфан – 3, метотрексат – 2 и мофетила микофенолат – 1). Большинство пациентов (93,75%) находились на глюкокортикостероидной терапии метилпреднизолоном в средней суточной дозировке 12,9 мг, 4 человека (6,25%) не принимали гормональные препараты, находясь на базисной терапии одним из вышеперечисленных препаратов.

Субпопуляции лейкоцитов ($CD3^+$, $CD19^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD3^+ HLA-DR^+$, $CD3^+/16^+/56^+$, $CD3^-/16^+56^+$) изучали методом проточной лазерной цитофлуориметрии (PAS-III; Partec, Germany) с использованием флуоресцентных конъюгатов моноклональных антител фирмы

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ОСНОВНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ СКВ И ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ (%)

Показатель	СКВ	Контроль	Достоверность	
	M±m	M±m	t -критерий Стьюдента	U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона
CD3 ⁺	73,03±0,96	63,17±1,81	p < 0,001	–
CD19 ⁺	4,57±0,56* (2,96-5,86)	5,81±0,30	–	p = 0,004
CD4 ⁺	39,56±1,42	36,06±1,48	p = 0,093	–
CD8 ⁺	35,13±1,78	23,26±1,42	p < 0,001	–
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	0,295±0,04* (0,225-0,39)	0,251±0,02	–	p = 0,017
CD3 ⁺ /16 ⁺ /56 ⁺	0,50±0,02	0,48±0,06	p = 0,698	–
CD3 ⁻ /16 ⁺ 56 ⁺	8,25±0,76	10,71±0,77	p = 0,026	–

Примечание. * – медиана, в скобках – I и III кватили.

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИЭНДОТОКСИНОВЫХ АНТИТЕЛ КЛАССА А, М И G У БОЛЬНЫХ СКВ И ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ (ед. опт. пл.)

Значение	СКВ M±m	Контроль M±m	U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона
анти-ЛПС IgA	0,186±0,011	0,195±0,034* (0,124-0,334)	p = 0,211
анти-ЛПС IgM	0,155±0,024* (0,081-0,274)	0,278±0,033	p = 0,072
анти-ЛПС IgG	0,744±0,041	0,299± 0,07* (0,157-0,613)	p < 0,001

Примечание. * – медиана, в скобках – I и III кватили.

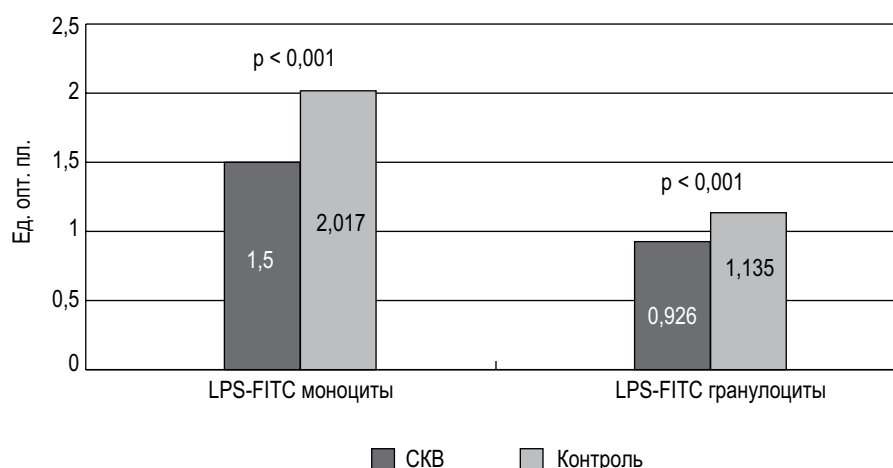


Рисунок 1. Уровни экспрессии эндотоксин-связывающих рецепторов на моноцитах и гранулоцитах больных СКВ и лиц контрольной группы (ед. опт. пл.)

“DakoCytomation, Denmark A/S”, полученные результаты выражали в % [1].

Клеточное звено антиэндотоксинового иммунитета изучалось методом проточной лазерной цитофлуориметрии (PAS-III; Partec, Germany), с использованием в качестве флуоресцентного зонда конъюгат липополисахарида с флуоресцеинизотиоцианатом (FITC), при этом исследовали уровень экспрессии эндотоксин-связывающего потенциала (LPS-FITC) на моноцитах и гранулоцитах периферической крови, полученные результаты выражали в единицах оптической плотности (ед. оп. пл.) [1].

Гуморальное звено антиэндотоксинового иммунитета изучалось методом определения специфических антител классов А, М и G (соответственно анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM и анти-ЛПС-IgG) при помощи твердофазного иммуноферментного анализа, применяя протоколы, разработанные на базе лаборатории клинической иммунологии КГМУ. В качестве антигена использовали коммерческий препарат ЛПС *Escherichia coli* K235 (Sigma Chem. Co., USA). Уровни данных антител выражали в условных единицах оптической плотности при длине волны 492 нм.

Результаты

В ходе изучения уровней субпопуляций лимфоцитов были получены следующие результаты, представленные в таблице 1. При этом достоверные различия уровней дифференцированных молекул лимфоцитов у больных СКВ по сравнению с лицами контрольной группы были представлены субпопуляциями CD3⁺, CD19⁺, CD8⁺, CD3⁺ HLA-DR⁺ и CD3⁺/16⁺56⁺.

Количество общих Т-лимфоцитов (CD3⁺), у больных СКВ было выше на 15,6%. Количество активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺ HLA-DR⁺) оказалось выше на 17,53%, а количество цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) – выше на 51,1%, чем у лиц контрольной группы. Количество В-лимфоцитов (CD19⁺) оказалось на 21,3% ниже, чем у лиц контрольной группы. Также сниженным на 23% у больных СКВ оказался уровень NK-клеток (CD3⁺/16⁺56⁺). Соотношение индекса CD4⁺/CD8⁺ в среднем составляло 1,14 и не отличалось достоверно от величины этого показателя в норме.

В ходе исследования уровня специфических антиэндотоксиновых антител классов А, М и G были получены следующие результаты, представленные в таблице 2.

При изучении специфических антиэндотоксиновых антител классов А, М и G в периферической крови было установлено, что достоверно уровень анти-ЛПС-IgA и анти-ЛПС-IgM у больных СКВ не отличался от такового показателя в контрольной группе. При этом достоверное отличие уровня антител у больных СКВ было выявлено только при изучении анти-ЛПС IgG, уровень которого оказался в 2,5 раза выше, чем в группе сравнения.

При изучении клеточного звена антиэндотоксинового иммунитета, а именно липополисахарид-связывающего потенциала на моноцитах и гранулоцитах, было выявлено их достоверное снижение на 25,63 и 18,41% соответственно, по сравнению с группой контроля. Результаты представлены на рисунке 1.

При исследовании корреляционных связей между вышеперечисленными данными были по-

лучены следующие результаты: достоверная отрицательная взаимосвязь выявлена между уровнем экспрессии LPS-FITC на моноцитах и уровнем В-лимфоцитов (CD19⁺), показатель ранговой корреляции Спирмена составил $R_0 = -0,291$, на уровне значимости $p = 0,05$. Уравнение линейной регрессии имеет вид: $CD19^+ = 8,422 - 2,3156 * LPS-FITC_{мон.}$, коэффициент детерминации 0,089. Соответствующая обратная связь была выявлена между уровнем экспрессии LPS-FITC на гранулоцитах и уровнем В-лимфоцитов (CD19⁺). Показатель ранговой корреляции Спирмена составил $R_0 = -0,347$, на уровне значимости $p = 0,02$. Уравнение линейной регрессии имеет вид: $CD19^+ = 13,62 - 9,19 * LPS-FITC_{гран.} + 8,422$, коэффициент детерминации 0,094.

Отрицательные взаимосвязи выявлены также между уровнем Анти-ЛПС IgM и уровнем цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺). Показатель ранговой корреляции Спирмена $R_0 = -0,400$, на уровне значимости $p < 0,01$. Формула зависимости: $CD8^+ = 41,24 - 31,72 * Анти-ЛПС\ IgM$, коэффициентом детерминации 0,116. А также между Т-супрессорными лимфоцитами CD4⁺ и уровнем Анти-ЛПС IgG, коэффициент корреляции Пирсона составил $R = -0,305$, на уровне значимости $p = 0,035$. Уравнение линейной регрессии: $CD4^+ = 47,33 - 10,455 * Анти-ЛПС\ IgG$, коэффициент детерминации 0,093.

Прямая корреляционная зависимость была обнаружена между уровнем В-лимфоцитов (CD19⁺) и уровнем Анти-ЛПС IgM. Коэффициент корреляции Пирсона $R = 0,306$ на уровне значимости $p = 0,034$. Уравнение линейной регрессии имеет вид: $Анти-ЛПС\ IgM = 0,128 + 0,013 * CD19^+$, с коэффициентом детерминации 0,094.

Обсуждение

Исходя из полученных результатов, выявлено достоверное увеличение количества общих Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов. Хотя многими авторами описаны противоречивые данные об изменении уровней субпопуляций данных лимфоцитов. Так, в большинстве исследований выявлено снижение числа как общих Т-лимфоцитов, так и активированных Т-лимфоцитов [5], особенно при изучении хронической и дискоидной формы красной волчанки, при этом снижение данных лимфоцитов наблюдается в большей мере при переходе заболевания в активную и атрофическую стадию [6].

По нашему мнению, умеренное увеличение субпопуляций данных лимфоцитов в нашем исследовании может охарактеризовать состояние

активности заболевания как низкое и умеренное, что соответствует степени активности СКВ у исследованных пациентов. Также существуют несколько схожих исследований, описывающих увеличение общего количества Т-лимфоцитов и трактующих их с позиции основного патогенетического механизма возникновения и самоподдержания аутоиммунного процесса — поликлональной Т- и В-активации и пролиферации [12]. Особо следует отметить увеличение числа цитотоксических лимфоцитов на 51,1% по сравнению с лицами контрольной группы, что соответствует большинству данных других исследователей [4, 11] и полностью совпадает с общепринятой картиной изменения иммунограммы при СКВ.

Также в данном исследовании было обнаружено снижение субпопуляции NK-клеток у больных СКВ на 23% по сравнению с лицами контрольной группы. Известно, что данные лимфоциты при СКВ обладают протекторным свойством. Novak J. и соавт. (2011) выявили снижение данной популяции лимфоцитов при аутоиммунных процессах в лабораторных условиях в исследовании на мышах, а также доказали их протекторные свойства в развитии аутоиммунных патологий, за счет секреции ингибиторного цитокина IL-4 [15]. Поэтому уровень данных клеток при СКВ имеет большое диагностическое и терапевтическое значение на современном этапе.

Следующим изменением было выявленное снижение субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови больных СКВ. Ранее считалось, что СКВ характеризуется избыточной пролиферацией В-лимфоцитов и является основным субстратом возникновения данной патологии, но современные данные подтверждают, что в патогенезе СКВ более важным является не общий уровень В-лимфоцитов, а их качественный состав и функциональная активность [16]. При этом исследовании у больных СКВ также была выявлена В-лимфопения. Мы считаем, что снижение данной субпопуляции является закономерным, в связи с переходом нативных В-лимфоцитов (CD19⁺/CD27⁻) в активированные и в дальнейшем в плазматические клетки синтезируют антиядерные антитела при СКВ, резистентны к современной иммуносупрессивной терапии [8]. По данным Gao N. и соавт. (2014), именно патология В-лимфоцитов является основным звеном волчаночного воспаления, а патология Т-клеточного звена является инициационным и/или самоподдерживающим механизмом [9].

Как было сказано ранее, мощным активатором пролиферации В- и Т-лимфоцитов является ЭТ [7, 14], поэтому в данном исследовании изучалась напряженность клеточного и гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета как наиболее достоверного критерия хронического влияния ЭТ на организм больных СКВ. При этом нами был выявлен дисбаланс данного специфического иммунитета, представленный в виде достоверного увеличения продукции антиэндотоксиновых антител класса G, что на фоне нормативного уровня антиэндотоксиновых антител класса M подтверждает хроническое воздействие ЭТ на организм пациентов с СКВ, учитывая, что на кишечные бактерии не развивается длительного напряженного иммунитета.

Следующим достоверным изменением в иммунограмме оказалось увеличение на 17,53% количества активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺) у больных СКВ. Как известно, наличие маркера HLA-DR на Т-лимфоцитах свидетельствует об их поздней и длительной активации. Также перманентное увеличение данных клеток является показателем наличия постоянного антигенного раздражения и свидетельствует о хроническом воспалительном процессе в организме, что полностью соответствует патогенезу СКВ. В настоящее время определение уровня активированных Т-лимфоцитов имеет большое значение в диагностике и расчете прогноза течения аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Так, снижение уровня данных клеток при назначении лечения является благоприятным фактором прогноза при другом аутоиммунном заболевании – ревматоидном артрите, а увеличение количества данных клеток сопровождается ухудшением общего состояния пациента и усилению неврологической симптоматики. Увеличение количества данных клеток у больных СКВ свидетельствует о персистирующем иммунном воспалительном процессе, а изменение их динамики может являться дополнительным методом мониторинга состояния больного и ответа на лечение.

При изучении клеточного звена данного иммунитета также выявлена патология, заключающаяся в снижении специфических эндотоксин-связывающих рецепторов на клетках миелоидного ряда. Уровень экспрессии свидетельствует о функциональном состоянии клеток иммунной системы в борьбе с ЭТ. Существуют данные, что уровень данных рецепторов снижается в условиях их функциональной блокировки избытком ЭТ (занятости лиганда) [2], а также при длительном хроническом избытке ЭТ посред-

ством обратной связи. Снижение LPS-FITC на миелоидных клетках может способствовать снижению детоксикации ЭТ, гиперпродукции провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, что поддерживает и усугубляет клинические проявления аутоиммунного процесса, в том числе и волчаночного [10].

Интегральный эффект дисбаланса антиэндотоксинового иммунитета на течение волчаночного воспаления подтверждается обнаруженными корреляционными связями, а именно – обратной зависимостью между уровнем В-лимфоцитов и экспрессией эндотоксин-связывающих рецепторов. Из этого следует, чем выше будет уровень экспрессии LPS-FITC, тем ниже будет количество В-лимфоцитов. Учитывая эту связь, можно предположить, что нивелирование хронического воздействия ЭТ будет иметь двойное патогенетическое и терапевтическое действие: снижение прямого раздражения и активации В-лимфоцитов, а также увеличение свободных ЭТ-связывающих рецепторов, которые в свою очередь могут взаимно снижать активацию В-лимфоцитов.

При изучении связи гуморального звена антиэндотоксинового с общим клеточным звеном иммунитета, выявлено, что высокий уровень анти-ЛПС IgM способствует снижению уровня цитотоксических лимфоцитов, а переключение механизмов иммунного ответа на синтез специфических антител следующего класса (анти-ЛПС IgG) повышает уровень данных лимфоцитов. При том выявлена обратная зависимость между уровнями анти-ЛПС IgG и CD4⁺ лимфоцитами, низкая активность которых напрямую влияет на цитотоксические и В-лимфоцитарные клетки. Общая картина данных взаимосвязей показывает крайне сильное, однонаправленное негативное влияние данных антител и, соответственно, ЭТ на стимуляцию клеточного звена общего иммунитета, что усугубляет и может поддерживать аутоиммунное воспаление при СКВ.

Выводы

Выявленные существенные нарушения специфического клеточного и гуморального антиэндотоксинового иммунитета у больных СКВ, а также обнаруженные корреляционные связи с общим иммунитетом, свидетельствуют о том, что данный дисбаланс может играть важную роль в механизмах формирования и прогрессирования аутоиммунной патологии и может выступать как дополнительный триггер развития и самоподдержания аутоиммунных процессов.

Список литературы / References

1. Гордиенко А.И. Улучшенный метод получения флуоресцентного зонда для определения липополисахарид-связывающих рецепторов методом проточной лазерной цитофлуориметрии // Таврический медико-биологический вестник, 2007. Т. 10. №4. С. 156-160. [Gordienko A.I. Improved method for producing a fluorescent probe to determine the lipopolysaccharide-binding receptors by flow cytometry laser. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik = Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*, 2007, Vol. 10, no. 4, pp. 156-160. (In Russ.)]
2. Гордиенко А.И., Копаянко А.И., Бакова А.А., Химич Н.В. Влияние комплексного лечения с применением пробиотиков и энтеросорбентов на эндотоксин-связывающий потенциал лейкоцитов и эндогенную интоксикацию у пациентов с передним увеитом, ассоциированным с HLA-B27 антигеном // Таврический медико-биологический вестник, 2012. Т. 15, №2, ч. 3 (58). С. 75-78. [Gordienko A.I., Kopayenko A.I., Bakova A.A., Khimich N.V. Influencing of complex treatment with probiotics and enterosorbents on endotoxin-binding capacity of leucocytes and endogenous intoxication in patients with HLA-B27 associated anterior uveitis. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik = Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*, 2012, Vol. 15, no. 2 (58), pp. 75-78. (In Russ.)]
3. Клюквина Н.Г., Насонов Е.Л. Фармакотерапия системной красной волчанки: современные рекомендации // Русский медицинский журнал, 2010. Т.18, № 18. С. 1108-1113. [Klykvina N.G. Nasonov E.L. Pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus: current recommendations. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2010, Vol. 18, no. 18, pp. 1108-1113. (In Russ.)]
4. Кравченко П.Н., Олейник Е.К. Система регуляторных Т-клеток и аутоиммунные процессы // Труды Карельского научного центра РАН, 2013. № 3. С. 18-30. [Kravchenko P.N., Oleinik E.K. The system of regulatory t cells and autoimmunity. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra RAN = Transactions of Karelian Research Centre of RAS*, 2013, no. 3, pp.18-30. (In Russ.)]
5. Романова Н.В. Полисиндромность системной красной волчанки и фенотип лимфоцитов // Фундаментальные исследования, 2004. № 2. С. 92-93. [Romanova N.V. Polysyndromic of systemic lupus erythematosus and lymphocyte phenotype. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*, 2004, no. 2., pp. 92-93. (In Russ.)]
6. Савенкова В.В., Солошенко Е.М., Білозоров О.П. Характеристика імунного статусу хворих на хронічний червоний вовчак залежно від стадії захворювання // Дерматологія та венерологія, 2013. № 3 (61). С. 77-83. [Savenkova V.V., Soloshenko E.M., Bilozorov O.P. Characteristics of immune status of patients with chronic lupus erythematosus depending on the stage of disease. *Dermatologiya ta venerologiya = Dermatology and Venereology*, 2013, no. 3 (61), pp. 77-83. (In Russ.)]
7. Bucala R. Polyclonal activation of B lymphocytes by lipopolysaccharide requires macrophage-derived interleukin-1. *Immunology*, 1992, Vol. 77, no. 4, pp. 477-482.
8. Fan H., Liu F., Dong G., Ren D., Xu Y., Dou J., Wang T., Sun L., Hou Y. Activation-induced necroptosis contributes to B-cell lymphopenia in active systemic lupus erythematosus. *Cell. Death. Dis.*, 2014, Vol. 5, no. 9, p. 375.
9. Gao N., Dresel J., Eckstein V., Gallert R., Störch H., Venigalla R.K.C., Schwenger V., Max R., Blank N., Lorenz H-M., Tretter T. Impaired suppressive capacity of activation-induced regulatory B cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, Vol. 66, no. 10, pp. 2849-2861.
10. Granholm N.A., Cavallo T. Long-lasting effects of bacterial lipopolysaccharide promote progression of lupus nephritis in NZB/W mice. *Lupus*, 1994, Vol. 3, no. 6, pp. 507-514.
11. Hu S., Tao D., He P. Immunophenotyping of lymphocyte T and B in the peripheral blood of systemic lupus erythematosus. *J. Tongji. Med. Univ.*, 2001, Vol. 21, no. 2, pp. 108-109.
12. Kammer G.M., Perl A., Richardson B.C., Tsokos G.C. Abnormal T cell signal transduction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2002, Vol. 46, no. 5, pp. 1139-1154.
13. Mak A., Cheung M.W., Chiew H.J., Liu Y. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: metaanalysis and metaregression of observational studies from the 1950 to 2000. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2012, Vol. 41, pp. 830-839.
14. Mattern T., Flad H-D., Brade L., Rietschel E.T., Ulmer A.J. Stimulation of human T-lymphocytes by LPS is MHC unrestricted but strongly dependent on B7 interaction. *Immunology*, 1998, Vol. 160, pp. 3412-3418.
15. Novak J., Lehuen A. Mechanism of regulation of autoimmunity by iNKT cells. *Cytokine*, 2011, Vol. 53, pp. 263-270.

16. Odendahl M., Jacobi A., Hansen A., Feist E., Hiepe F., Burmester G.R., Lipsky P.E., Radbruch A., Dörner T. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 165, no. 10, pp. 5970-5979.
17. Sabry A., Sheashaa H., El-Husseini A., Mahmouda K., Eldahshana K.F., Georgea S.K., Abdel-Khaleka E., El-Shafeyb E.M., Abo-Zenahc H. Proinflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6 in Egyptian patients with SLE: Its correlation with disease activity. *Cytokine*, 2006, Vol. 4, pp. 722-727.

Авторы:

Шадуро Д.В. — ассистент, магистр, аспирант кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского; ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Белоглазов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского; ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Гордиенко А.И. — к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией клинической иммунологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского; ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Shaduro D.V., Assistant Professor, Master of Science, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine № 2, S.I. Georgievsky Medical Academy; V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine № 2, S.I. Georgievsky Medical Academy; V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Gordienko A.I., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Head, Laboratory of Clinical Immunology, S.I. Georgievsky Medical Academy; V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Поступила 01.06.2015
Отправлена на доработку 25.06.2015
Принята к печати 06.07.2015

Received 01.06.2015
Revision received 25.06.2015
Accepted 06.07.2015