

УДК 612.017.1:618.2

## УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ (ИЛ-1, ФНОА) И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ (ИЛ-1РА, ТФРВ) ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ, РОДОРАЗРЕШЕННЫХ ПУТЕМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Шестопапов А.В., Мирошниченко Ю.А., Рымашевский А.Н., Добаева Н.М.

*ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru*

В настоящей работе представлены результаты обследования 40 женщин с физиологической беременностью, родоразрешенных путем кесарева сечения в возрасте 21–40 лет. Беременные были поделены на группы: 20 беременных – первородящие женщины, 20 беременных – повторнородящие. Исследован уровень содержания провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-1РА, ТФР $\beta$ ) цитокинов в эндометрии и плазме крови методом иммуноферментного анализа. В результате исследования было установлено, что у женщин, имеющих в анамнезе оперативное родоразрешение, в эндометрии наблюдается относительное понижение концентрации провоспалительных цитокинов в сравнении с первородящими женщинами. Тогда как противовоспалительные цитокины в эндометрии, а также про- и противовоспалительные цитокины в плазме крови не показали достоверно значимых отличий.

**Ключевые слова:** провоспалительные, противовоспалительные цитокины, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-1РА, ТФР $\beta$ , беременные женщины, эндометрий, плазма крови

## LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES (IL-1, TNF) AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES (IL-1RA, TGFB) IN WOMEN WITH PHYSIOLOGICAL PREGNANCY WHO WERE DELIVERED BY CESAREAN SECTION

Shestopalov A.V., Miroshnichenko J.A., Rymashevskiy A.N., Dobaeva N.M.

*The Rostov Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: okt@rostgmu.ru*

In this article are offered the results of examination of 40 women with physiological pregnancy, who were delivered by cesarean section at the age from 21 till 40 years. Are presented women were divided into 2 groups of nulliparous (20 pregnant women) and of multiparous (20 pregnant women). The levels of of proinflammatory (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-1RA, TGF $\beta$ ) cytokines in the endometrium and blood plasma were detected by enzyme immunoassay. There was found that in second group in the endometrium observed relative decrease in the concentration of proinflammatory cytokines compared with first group. While antiinflammatory cytokines in the endometrium and pro-and anti-inflammatory cytokines in the blood plasma showed no significant differences reliably.

**Keywords:** pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-1RA, TGF $\beta$ , pregnant women, the endometrium, blood plasma

Как про-, так и противовоспалительные цитокины являются медиаторами межклеточных коммуникаций. Они образуют многокомпонентную систему молекулярно-клеточной регуляции процессов развития и функционирования фетоплацентарного комплекса [3, 6]. Также цитокины, являясь регуляторами метаболических процессов, принимают участие в перестройке обмена веществ во время беременности. Специфическая перестройка материнского организма, обеспечивающая нормальное развитие и выживание плода, сопровождается морфологическими и функциональными изменениями в иммунной системе беременной [5]. Не вызывает сомнений тот факт, что в пределах маточно-плацентарного комплекса существует тонко сбалансированная система контроля репродуктивных процессов, которая функционирует на протяжении всей беременности [4].

В настоящее время операция кесарева сечения выполняется в 15–20% случаев, в связи с чем все большее внимание уделяется проблеме формирования хроническо-

го воспаления [2]. Таким образом, особого внимания требует вопрос о состоянии цитокинового профиля у женщин с физиологической беременностью, родоразрешенных путем кесарева сечения. Одной из основных функций иммунитета является контроль за репродукцией как на системном, так и на локальном уровне. Большое количество иммунных функций опосредуется растворимыми факторами, среди которых выделяют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ , и противовоспалительные – ТФР $\beta$  и ИЛ-1РА, обладающие выраженным дистантным эффектом. Они практически не поступают в кровотоки и не оказывают системных эффектов, но при влиянии различных эндогенных и экзогенных факторов может наблюдаться повышение их концентрации в периферической крови, что свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой сети.

**Цель исследования** – определить содержание провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ ,

ФНОα) и противовоспалительных (ИЛ-1РА, ТФРβ) цитокинов в эндометрии и плазме крови у женщин с физиологической беременностью, родоразрешенных путем кесарева сечения.

**Материалы и методы исследования**

Для выполнения поставленной задачи в исследование включены 40 беременных женщин в сроке 38–40 недель гестации, в возрасте 21–40 лет, рекомендованные на плановое кесарево сечение, находившиеся в МБУЗ «ГБ № 1 им. Семашко Н.А. г. Ростова-на-Дону» роддоме № 1, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Беременные были поделены на группы. Первую группу составили 20 беременных с первыми родами в анамнезе (*n* = 20). Вторую группу составили 20 беременных с повторными родами (*n* = 20). Средний возраст беременных в I группе составил 28,5 ± 4,7 лет, во II группе – 30,5 ± 5,9 лет.

Материалом для исследования служили: плазма крови и эндометрий, забранный сразу же после извлечения плода.

Исследование проводилось методом иммуноферментного анализа наборами компании «Вектор Бест» (Россия) и «DRG» (Германия). Статистическая обработка выполнена с использованием программы «Statistica 6», методами параметрической и непара-

метрической статистики по критериям Стьюдента и Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05. Описательная статистика отображала количественную информацию: среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m), перцентили, медиану (Me).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Исследование концентрации ИЛ-1β в ткани эндометрия показало достоверное снижение его уровня в группе повторно-родящих женщин относительно первородящих (*p* < 0,04). Вместе с тем уровень ФНОα также снижался во II группе женщин в сравнении с I группой (*p* < 0,03).

Вместе с тем при исследовании противовоспалительных цитокинов достоверно значимых отличий не наблюдалось. При этом в группе первородящих женщин отмечалась отрицательная корреляционная связь между ИЛ-1β и ИЛ-1РА (*r* = –0,46; *p* < 0,05), а в группе повторнородящих женщин была отмечена положительная корреляция между ТФРβ и ИЛ-1 (*r* = 0,52; *p* < 0,02) (табл. 1 и 2).

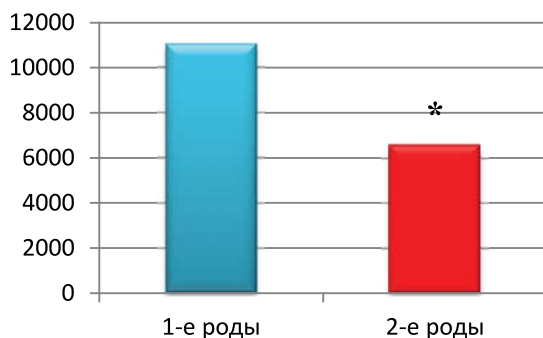
**Таблица 1**

Содержание провоспалительных (ИЛ-1β, ФНОα) цитокинов в эндометрии

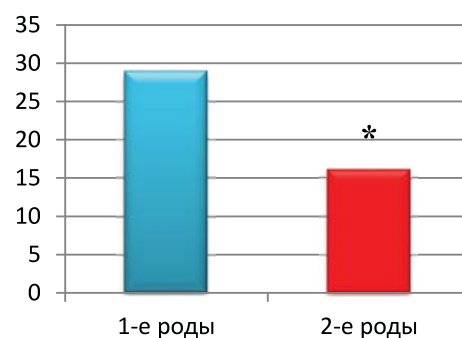
Группы	ИЛ-1β, пг/мл			ФНОα, пг/мл		
	M ± m	Me	[25–75] перцентили	M ± m	Me	[25–75] перцентили
I	11044,4 ± 1821,2	9370	5670–11182	28,9 ± 6,3	22,8	14,6–26,7
II	6536,8 ± 906,3*	6000	3870–9252	16,2 ± 1,2*	16,5	13,2–19,8

Примечание: \* – различия статистически значимы в сравнении с первородящими (*p* < 0,05).

Содержание ИЛ-1β (пг/мл) в эндометрии



Содержание ФНОα (пг/мл) в эндометрии



При исследовании содержания про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови статистически значимых отличий выявлено не было.

Наряду с этим в группе первородящих женщин ФНОα коррелировал с ТФРβ (*r* = 0,60; *p* < 0,004), а также отмечалась сла-

бая корреляционная связь с ИЛ-1β (*r* = 0,37; *p* < 0,09). Вместе с тем в I группе женщин отмечена корреляция между ФНОα эндометрия и ФНОα плазмы крови (*r* = 0,50; *p* < 0,02), тогда как во II группе присутствовала корреляция между ТФРβ эндометрия и ТФРβ плазмы крови (*r* = 0,50; *p* < 0,03) (табл. 3 и 4).

Таблица 2

Содержание противовоспалительных (ИЛ-1РА, ТФРβ) цитокинов в эндометрии

Группы	ИЛ-1РА, пг/мл			ТФРβ, пг/мл		
	М ± m	Me	[25-75] перцентили	М ± m	Me	[25-75] перцентили
I	13980,5 ± 2143,8	11126	6915,2–20200,2	4021,1 ± 355,9	3906,2	2760–4865,6
II	13443 ± 3107,9	10778	7390,8–15882	3933 ± 494,3	3883,6	2325,4–4555,8

Содержание противовоспалительных цитокинов (пг/мл) в эндометрии

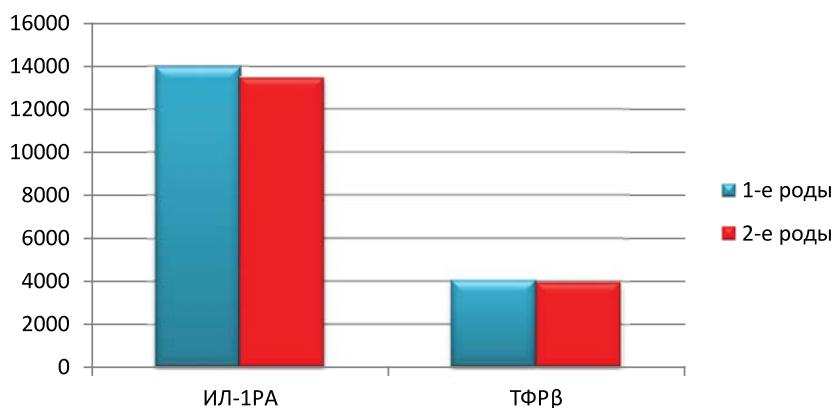
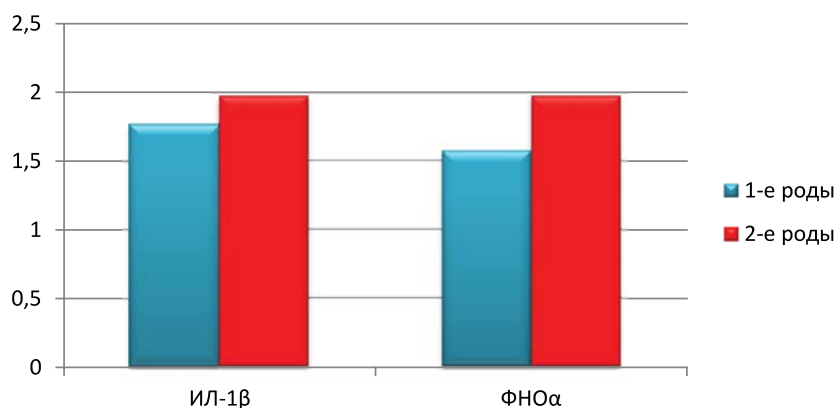


Таблица 3

Содержание провоспалительных (ИЛ-1β, ФНОα) цитокинов в плазме крови

Группы	ИЛ-1β, пг/мл			ФНОα, пг/мл		
	М ± m	Me	[25-75] перцентили	М ± m	Me	[25-75] перцентили
I	1,77 ± 0,2	1,7	1,2–1,9	1,57 ± 0,1	1,3	1,07–1,8
II	1,97 ± 0,2	1,8	1,2–2,2	1,97 ± 0,2	1,6	1,27–2,39

Содержание провоспалительных (пг/мл) цитокинов в плазме крови



Также интересно проследить взаимосвязь между цитокинами и факторами мукозального барьера репродуктивного тракта женщин с физиологической беременностью, а именно с муцинами (MUC 5AC и MUC 6) и трефоиловым пептидом – 3 (TFF-3). Так было установлено, что

в группе первородящих женщин в ткани эндометрия присутствует положительная корреляция между Muc 6 и ИЛ-1РА ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,03$ ) и отрицательная корреляция между Muc 6 и ИЛ-1β ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ). Напротив, в группе повторнородящих женщин мы наблюдаем корреляцию между Muc 5

АС и ТФР1β ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), Мис 5АС и ИЛ-1β ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,03$ ), наряду с этим ТГФ-3 отрицательно коррелирует с ТФР1β ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,06$ ) и ИЛ-1β ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,008$ ).

На данный момент представлено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли цитокинов в репродукции:

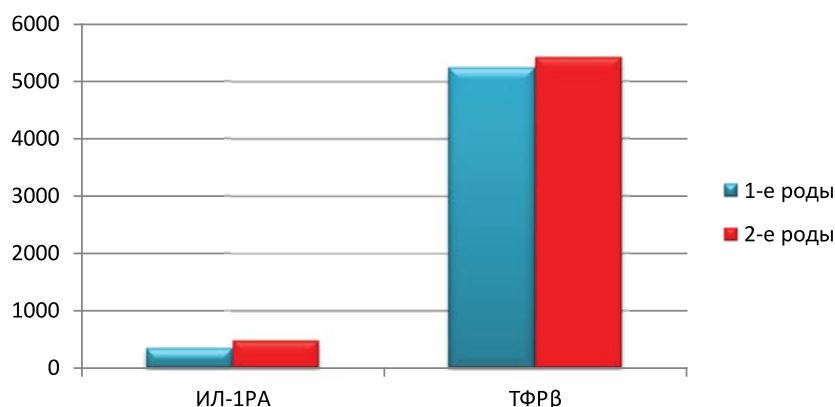
развитии эндометрия, имплантации эмбриона, росте трофобласта. Цитокины, продуцируемые клетками эндометрия, миометрия и трофобласта, и их рецепторы способствуют успешному течению беременности. Эти данные указывают на разнообразное и активное участие цитокинов в репродуктивных процессах на всех этапах беременности.

**Таблица 4**

Содержание противовоспалительных (ИЛ-1РА, ТФРβ) цитокинов в плазме крови

Группы	ИЛ-1РА пг/мл			ТФРβ пг/мл		
	М ± m	Me	[25-75] перцентили	М ± m	Me	[25-75] перцентили
I	343,5 ± 32,9	282	250,2–429,8	5244,7 ± 148,6	5070,4	4904,6–5571,7
II	484 ± 88,7	354,1	271,5–494,5	5429,3 ± 205,3	5458,7	5064,4–5709,9

Содержание противовоспалительных (пг/мл) цитокинов в плазме крови



Эффект того или иного цитокина существенно зависит от его локальной концентрации, времени действия, экспрессии специфических рецепторов на клетке-мишени и взаимодействия с другими цитокинами и гормонами. До сих пор нет полной определенности в отношении того, какую роль в регуляции гестационных процессов играют цитокины, находящиеся в периферической циркуляции матери, и насколько их уровень отражает изменения, происходящие в беременной матке [3,1].

Известно, что начало родов сопровождается увеличением секреции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1β, ФНОα, которые в свою очередь регулируют факторы, индуцирующие сократительную активность миометрия, в первую очередь простагландинов [1, 3, 4]. Кроме того, ИЛ-1β и ИЛ-6 усиливают синтез рецепторов окситоцина в миометрии. В свою очередь окситоцин является одним из медиаторов стимуляции сократительной активности гладкой мускулатуры матки. Большинство исследователей приходят к мнению, что

это нормальный физиологический процесс. С другой стороны, мы имеем противовоспалительные цитокины, которые подавляют действие провоспалительных цитокинов. Недостаточная продукция противовоспалительных цитокинов может являться причиной раннего наступления родов из-за отсутствия контроля за продукцией провоспалительных цитокинов [1].

При исследовании первородящих женщин отмечается корреляция между ФНОα эндометрия и ФНОα плазмы крови, что указывает на провоспалительный характер течения предродового периода, что, по мнению многих авторов, является физиологическим состоянием. В то время как у повторнородящих женщин, имеющих в анамнезе оперативное родоразрешение, присутствует корреляция между ТФРβ эндометрия и ТФРβ плазмы крови, что может говорить о противовоспалительном течении предродового периода. Можно предположить, что данная тенденция в отношении противовоспалительных цитокинов у повторнородящих женщин является ответной реакцией

на воспалительные процессы в матке, а также грубые рубцовые изменения после оперативного родоразрешения.

### Заключение

Таким образом, у женщин, имеющих в анамнезе оперативное родоразрешение, в эндометрии наблюдается относительное понижение концентрации провоспалительных цитокинов в сравнении с первородящими женщинами. Тогда как в содержании противовоспалительных цитокинов в эндометрии, а также про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови достоверно значимых отличий не наблюдалось.

### Список литературы

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.
2. Ордзоникидзе Н.В., Федорова Т.А., Дaneljan С.Ж. Эндометрит и раневая инфекция у родильниц. Проблемы и пути их решения // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 5. – С. 3–5.
3. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И. и др. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. – СПб.: Гиппократ, 2011. – 304 с.
4. Сельков С.А., Павлов О.В. Плацентарные макрофаги. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. – 186 с. + 8 с. цв. вклейка.
5. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 400 с.

6. Steven M. Opal. Anti-Inflammatory Cytokines / Steven M. Opal, Vera A. DePalo // Impact of Basic Research on Tomorrow's Medicine. – 2000. – Vol. 117. – № 4. – P. 1162–1171.

### References

1. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny. SPb: ООО «Izdatel'stvo Foliant», 2008. 552 p.
2. Ordzhonikidze N.V., Fedorova T.A., Daneljan S.Zh. Endometrit i ranevaja infekcija u roditel'nic. Problemy i puti ih reshenija // Akusherstvo i ginekologija. 2004. no. 5. pp. 3–5.
3. Pogorelova T.N., Linde V.A., Krukier I.I. i dr. Molekuljarnye mehanizmy reguljacji metabolicheskikh processov v placentе pri fiziologicheski protekajushhej i oslozhennoj beremennosti. SPb.: Gippokrat, 2011. 304 p.
4. Sel'kov S.A., Pavlov O.V.. Placentarnye makrofagi. M.: Tovarishhestvo nauchnyh izdanij KMK, 2007. 186 p. + 8 s. cv. vklejka.
5. Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immunologiya beremennosti. M.: Izdatel'stvo RAMN, 2003. 400 p.
6. Stiven M. Opal. Antiinflammatori Citokini / Stiven M. Opal, Vera. A Depalo // Impakt of reserch on tomorous medisan 2000. Vol. 117. no. 4. pp. 1162–1171.

### Рецензенты:

Чистяков В.А., д.б.н., доцент, заведующий лабораторией экспериментального мутагенеза НИИ биологии ЮФУ, ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону;

Шкурат Т.П., д.б.н., профессор, директор НИИ биологии ЮФУ, ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 21.03.2014.