

37. *Sherman ME*. Future directions in cervical pathology. In: Bosch FX, et al., editors. Future Directions in Epidemiologic and Preventive Research on Human Papillomaviruses and Cancer. JNCI Monographs №31. Oxford: Oxford University Press 2003: 80-88.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Борис Е.Н.^{1,2}

¹Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии
НМАПО имени П.Л.Шупика,

²Украинский государственный институт репродуктологии
НМАПО имени П.Л.Шупика,

В данной работе приведены современные данные литературы, результаты собственных наблюдений и исследования эффективных комплексных методов лечения папилломавирусной инфекции. Определена важность назначения препарата Эпигалин для эррадикации вируса, улучшения клинического течения (состояние эпителия шейки матки), профилактики рецидивов вирусного процесса.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин, эпигалин, дисплазия эпителия шейки матки.

SUMMARY

MODERN APPROACHES TO TREATMENT AND RELAPSE PREVENTION OF PAPILLOMAVIRUS-INFECTION TREATMENT AT WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Boris E.N. 1,2

¹The Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, NMAPE named after P.L. Shupyka,

²Ukrainian State Institute of Reproduction, NMAPE named after P.L. Shupyka,

Some modern literature data and results of our own observations and research for effective methods of the complex treatment of papillomavirus-infection have been presented. The importance of Epigalin in eliminating of viruses, facilitating of the clinical course (colposcopic status), prevention of relapses of papillomavirus disease is studied.

Key words: papillomavirus infection, indole-3-carbinol, epigallokatehin, epigalin, epytelial dysplasia.

УДК 618.3-06-032

ФОНОВЫЙ УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

БЕН АМОР МАРИАМ

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Преэклампсия является одним из самых серьезных и частых осложнений беременности, встречающихся в акушерской практике. В развитых странах преэклампсия встречается у 6-8% беременных, а в развивающихся странах – превышает 20% [1]. Несмотря на некоторую стабилизацию в последнее десятилетие абсолютного числа родов в европейских странах, частота преэклампсии не имеет тенденции к снижению. По данным отечественных авторов, преэклампсия занимает третье место в структуре материнской смертности. Преждевременные роды при преэклампсии имеют место в 20-30% случаев, перинатальная заболеваемость достигает 30-56%, перинатальная смертность в 3-4 раза превышает популяционную [2,3].

Несмотря на многочисленные исследования до настоящего времени причины развития преэклампсии остаются не выясненными и на сегодня в данной проблеме остается еще много нерешенных вопросов. В последние годы большое распространение получила концепция

изменений иммунного ответа при беременности и ее осложнениях. Согласно современным представлениям течение физиологической беременности ассоциировано со сдвигом цитокинового баланса в сторону доминирования факторов с иммуносупрессорной активностью. Одной из причин такого цитокинового статуса является изменение соотношения Т-хелперных клеток 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типа вследствие Th1 -> Th2-переключения. продуцируемые Th2-клетками интерлейкины обладают выраженной иммуносупрессорной активностью и угнетают продукцию Th1-цитокинов — интерферон-гамма и IL-2. Есть работы, свидетельствующие о том, что дисбаланс в соотношении Th1/Th2 цитокинов с увеличением уровня Th1 цитокинов ассоциируется с неблагоприятными исходами беременности [1,4].

Рядом авторов показано, что течение преэклампсии может быть сопряжено не только с увеличением цитокинов, продуцируемых Th1 лимфоцитами, но и с повышенной продукцией

цитокинов Th2 профіля, а також с одночасним візранням рівней Th1 і Th2 [5,6]. Таким образом, данні, характеризуючі продукцію різних цитокинів при ускладненій течії вагітності, носять неоднозначний характер.

Вместе с тем, не вызывает сомнений, что цитокиновый баланс оказывает непосредственное влияние на характер течения беременности. Поэтому комплексное исследование в периферической крови уровня Th1/Th2 цитокинов и их суммарной биологической активности при физиологической беременности и различных формах преэклампсии имеет принципиальное значение для понимания патогенеза, поиска иммунологических маркеров прогноза, профилактики и лечения данного осложнения беременности.

Целью работы явилась оценка соотношения Т-хелперных клеток 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типа у беременных с преэклампсией по содержанию фонового уровня IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-10.) цитокинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 94 пациентки с преэклампсией в третьем триместре беременности, которые составили основную группу. Оценку степени тяжести преэклампсии проводили в соответствии с протоколом МЗ Украины. В контрольную группу вошли 32 здоровые женщины с физиологическим течением беременности в те же сроки гестации.

Кроме необходимых клинико-лабораторных исследований у всех беременных после получения информированного согласия был проведен забор крови для изучения концентрации цитокинов (IL-1, TNF α , INF γ , IL-10), которые определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов, сертифицированных в Украине реагентов производства ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия).

Статистическую обработку данных выполняли с применением программы Microsoft Office Excel 7,0, а также при помощи пакетов прикладных программ Statistica 7,0 с использованием критерия достоверности t-Стьюдента и последующим определением уровня достоверности

различий. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основную и контрольную группу вошли беременные женщины в возрасте от 19 до 38 лет. Средний возраст в пациенток основной группы составил $26,8 \pm 1,09$ лет, контрольной – $24,0 \pm 0,87$ ($p > 0,05$) года.

Первобеременных было в основной группе – 38(40,4%), в контрольной – 14(43,8%), повторнобеременных соответственно 56(59,6%) и 18(56,3%).

У пациенток основной группы предыдущие беременности закончились родами в 33,9% случаев, абортми – в 16,1%, родами и абортми – в 50,0%. В контрольной группе соответственно 50,0%, 11,1%, 38,9%.

Осложненное течение предыдущих беременностей (угроза прерывания, анемия, угроза преждевременных родов, преэклампсия, гестационный пиелонефрит, плацентарная дисфункция, дистресс плода) имели 18(56,3%) повторнорожающих женщин основной группы и у 1(7,7%) - контрольной.

Среди пациенток основной группы осложнения в родах (преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гипотония матки) имели 19 (59,4%) пациенток и у 13(40,6%) проведено оперативное родоразрешение (кесарево сечение, акушерские щипцы, вакуум-экстракция).

Преэклампсия в предыдущей беременности отмечена у 26(46,4%) женщин, причем как единственное осложнение беременности, так и в сочетании с анемией, плацентарной дисфункцией, дистрессом плода.

Настоящая беременность в основной группе осложнилась развитием преэклампсии различной степени тяжести: легкой - 22(23,4%), средней-32(34,0%) и тяжелой- 40(42,6%).

Для оценки соотношения уровней цитокинов периферической крови (Th1) и (Th2) профиля у беременных с преэклампсией было изучено содержание IL-1, TNF- α , IFN- γ и IL-10. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Фоновые уровни цитокинов периферической крови у обследованных беременных, $M \pm m$

Показатели, пг/мл	Основная группа, n - 94	Контрольная группа, n - 32
IL-1 β	$12,3 \pm 1,6$	$6,3 \pm 0,7^*$
TNF- α	$32,4 \pm 1,3$	$21,4 \pm 1,6^*$
IFN- γ	$19,5 \pm 1,0$	$13,3 \pm 0,9^*$
IL-10	$14,6 \pm 1,2$	$23,3 \pm 1,0^*$

Примечание: * - указана достоверность $p \leq 0,05$ между группами

Как свидетельствуют полученные данные, содержание провоспалительных цитокинов Th1 профиля (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ), было достоверно выше у беременных с преэклампсией по сравнению с контролем. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10, характеризующего Th2 профиль, у пациенток основной группы был ниже, чем у беременных контрольной группы. Эти данные согласуются с данными исследователей [7], представляющих мнение, что преэклампсия связана с общей провоспалительной

системной реакцией. Повышенные фоновые уровни провоспалительных цитокинов в материнском кровотоке свидетельствуют об их роли является эндотелиальная дисфункция, характерная для развития преэклампсии.

Для подтверждения полученных данных представляло интерес изучить фоновые уровни цитокинов в зависимости от степени тяжести преэклампсии.

Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Фоновые уровни цитокинов периферической крови у беременных в зависимости от степени тяжести преэклампсии, M \pm m

Цитокины пг/мл	Легкая ст. преэклампсии, n-22	Средняя ст. преэклампсии, n-32	Тяжелая ст. преэклампсии, n-40	Контроль n-32
IL-1 β	7,8 \pm 0,9	13,6 \pm 0,7 ^{*,**}	15,4 \pm 1,1 ^{*,****}	6,3 \pm 0,7
TNF- α	24,4 \pm 1,5	32,6 \pm 2,3 ^{*,**}	40,4 \pm 2,7 ^{*,****}	21,4 \pm 1,6
IFN- γ	14,8 \pm 1,7 [*]	19,0 \pm 0,7 ^{*,**}	24,6 \pm 0,9 ^{*,****}	13,3 \pm 0,9
IL-10	15,9 \pm 2,0 [*]	14,8 \pm 0,6 [*]	12,5 \pm 0,8 ^{*,****}	23,3 \pm 1,0

Примечание: указана достоверность ^{*} - между группой и контролем, ^{**} - между легкой ст. и средней, ^{***} - между средней и тяжелой ст., ^{****} - между легкой и тяжелой ст преэклампсии

Анализ полученных данных показал, что с увеличением степени тяжести преэклампсии отмечалась стойкая тенденция к изменению соотношения Th1/Th2 с увеличением уровня провоспалительных цитокинов. Фоновые уровни IL-1, TNF- α , IFN- γ , в периферической крови беременных с преэклампсией достоверно отличались от таковых у беременных контрольной группы. Снижение уровня IL-10 было достоверно ниже у пациенток с преэклампсией и имело достоверные различия не только по сравнению с контрольной группой, но и в зависимости от степени тяжести гестоза.

ВЫВОДЫ.

1. Развитие преэклампсии характеризуется дисбалансом Th1/Th2 с преобладанием фоновых уровней цитокинов Th1 профиля, что свидетельствует о системной воспалительной реакции у данных беременных
2. Выраженность цитокинового дисбаланса соотносится со степенью тяжести преэклампсии, что может учитываться при прогнозировании течения и исхода беременности.

2. *Лапина В.Г.* Роль провоспалительных протеинов в прогнозировании гестоза / В.Г. Лапина, Т.С. Качалина.- Медицинский альманах. 2011.-№6 (19).- С.46-48
3. *Robillard P.Y.* Interest in preeclampsia for researches in production / P.Y Robillard. //J. Reprod Immunol. 2002. – № 53 (1-2)-. P. 279-287.
4. *Chappell LC* Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study/ LC Chappell, S. Enye, P. Seed // Hypertension.- 2008.-№51.-P.1002-9.
5. *Чистякова Г.Н., Газијева И.А.* К вопросу о поиске иммунологических критериев развития гестоза (обзор литературы)./Г.Н.Чистякова, И.А. Газијева// Проблемы репродукции. 2006. № 12 (2). С. 75-78.
6. *Matthiesen L.* Immunology of preeclampsia/ L. Matthiesen, G. Berg, J Emerudh // Immunol Pregnancy.- 2005.- № 8.-P. 49—61.
7. *Серов В.Н.* Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа. / В.Н.Серов //Рус мед журн.- 2004.- Т.12, № 13.- С. 741—743.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Айламазян Э.К.* Гестоз: теория и практика. / Айламазян Э.К. Мозговая Е.В. – М.: МЕДпресс-информ., 2008. – 207 с.

РЕЗЮМЕ

ФОНОВИЙ РІВЕНЬ ЦИТОКИНІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ.

Бен Амор Маріам

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Досліджено фоновий рівень цитокинів периферичної крові для оцінки співвідношення Th1/Th2 у вагітних з преєклампсією. Відмічено, що розвиток преєклампсії змінює дане співвідношення в бік превалювання прозапальних цитокинів (IL-1, TNF- α , IFN- γ). Найбільш значні зміни фонового рівня цитокинів встановлені за умов важкого ступеню преєклампсії.

Ключові слова: цитокини, вагітність, преєклампсія.

SUMMARY

BACKGROUND LEVELS OF CYTOKINES IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

Ben Amor Mariam

Bogomolets National Medical University

The background level of cytokines was investigated to evaluate the Th1/Th2 ratio in preeclampsia. It was found that the development of preeclampsia changes this ratio toward the predominance of pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNF- α , IFN- γ). The most pronounced changes in background cytokine levels are observed in severe preeclampsia.

Key words: cytokines, pregnancy, preeclampsia.

УДК 616.248-07-477.75+575.24

ASP299GLY ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TLR-4 И АНТИЭНДОТОКСИНОВЫЙ ИММУНИТЕТ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

КУРЧЕНКО А. И., БИСЮК Ю. А., ДУБОВОЙ А. И., КОНДРАТЮК В. Е.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев.

Гигиеническая теория развития аллергических заболеваний, предложенная David P. Strachan в 1989 г. [1], стала первой попыткой объяснить увеличения заболеваемости данной патологии у жителей городской местности, а исследования в данной области за последнее 20 лет значительно расширили наше понимание о патогенезе аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (БА).

Основными регуляторами иммунного ответа являются Т-Хелперы 1, 2, 17 и 22 типов, а также регуляторные Т-лимфоциты [2]. Развитие иммунной системы в условиях стерильности может привести к дисбалансу иммунного ответа с активацией Т-хелперов 2 типа и последующим синтезом иммуноглобулина Е [3].

Одним из модификаторов иммунного ответа является эндотоксин грамотрицательных бактерий [4]. Эндотоксин или липополисахарид (ЛПС) при попадании в организм связывается со специфическим белком LBP (Lipopolysaccharide binding protein) с последующим присоединением к рецепторам CD14 и TLR-4 (Toll like receptor - 4) на поверхности моноцитов, макрофагов и гранулоцитов [5]. Активация данных рецепторов приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, в микроокружении которых наивные Т-хелперы трансформируются в Т-хелперы 1 типа [6]. Т-хелперы 1 типа, в основном, обладают протекторными свойствами по отношению к

развитию БА, но чрезмерная экспозиция ЛПС может вызвать противоположный эффект, что, возможно, связано с полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы к эндотоксину [7].

Ген TLR4 расположен в хромосоме 9q32-33. Полиморфный участок Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 представляет собой однонуклеотидную замену аденина (А) на гуанин (G) в положении +896 экзона 3, приводящую к аминокислотной замене аспарагиновой кислоты на глицин в 299 положении полипептидной цепи рецептора [8].

Повышенный риск развития БА у лиц с гетерозиготным генотипом AG (Asp299Gly) связывают с ответом иммунной системы на эндотоксин [9]. Так у пациентов с астмой, уровень эндотоксин-индуцированной секреции ИЛ-12 значительно ниже при AG генотипе, чем AA, что создаёт условия для активации Т-хелперов 2 типа и переключения иммунного ответа на синтез IgE.

В литературе практически отсутствуют данные о состоянии антиэндотоксинового иммунитета у больных с БА в зависимости от генотипов полиморфного участка Asp299Gly гена рецептора TLR4

В связи с этим, целью данного исследования стало изучение связи между состоянием антиэндотоксинового иммунитета и полиморфизмом гена TLR-4 (Asp299Gly) у взрослых больных бронхиальной астмой.