

УДК 616-089.888.61:612.887:612.63.028

КЛИГУНЕНКО Е.Н.¹, ВОЛКОВ А.О.²¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»²КУ «Днепродзержинская городская больница № 9» ДООС

СООТНОШЕНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ

Резюме. Установлено, что у беременных женщин в сроке беременности 37–42 недели повышается уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови, а концентрация фактора некроза опухоли альфа снижается. Уровень интерлейкина-10 несколько повышается сверх диапазона региональной нормы.

Ключевые слова: беременность, когнитивные дисфункции, цитокины.

Актуальность

Провоспалительные цитокины интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), открытые как медиаторы межклеточных взаимодействий в иммунной системе, на сегодняшний день рассматриваются в качестве основных посредников нейроиммунных взаимодействий [1]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови и мозге возникает при многих патологических состояниях (инфекционных и вирусных заболеваниях, травмах и др.) и приводит к развитию центральных компонентов продромального синдрома в виде повышения температуры тела, снижения психомоторной активности, подавления пищевой и половой мотивации, медленноволновому сну и др. В последние годы получены данные о действии провоспалительных цитокинов на механизмы нейропластичности, обучения и памяти. Активно обсуждается роль провоспалительных цитокинов в нейродегенеративных процессах в центральной нервной системе, ведущих к нарушению когнитивных функций [1].

Провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) у взрослых активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, пирогенез, медленноволновой сон, а также снижают обучаемость, замедляют скорость мыслительных процессов и активность нейромедиаторных систем, связанных с процессами памяти, воздействуя на продукцию белков, вовлеченных в регуляцию процессов нейропластичности [2]. Снижение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-2) и увеличение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и др.) тормозит репликацию вирусов, препятствует демиелинизации, развитию глиоза, замедляет атрофию мозга, тем самым предотвращая увеличение стойкого неврологического дефицита и степени инвалидизации [3].

Во многих работах [4, 5] установлена причинно-следственная связь нейровоспаления с послеоперационной когнитивной дисфункцией (ПОКД). На моделях животных доказана зависимость ПОКД от длительности операции и анестезии, которая коррелирует с изменениями провоспалительных цитокинов. Более того, на фоне лечения антагонистом рецептора IL-1 снижалась частота ПОКД.

Постарение ведет к формированию когнитивных дисфункций, нарушению памяти, повышению восприимчивости к нейродегенеративным расстройствам, которые связаны с изменением экспрессии провоспалительных цитокинов. Так, высокий уровень провоспалительных цитокинов и низкий уровень противовоспалительных обнаружен в мозге пожилых животных. Эти изменения могут представлять один из механизмов, ответственных за связанную с возрастом нейронную дисфункцию и уязвимость мозга [6].

Доказано, что при беременности цитокины связаны с биогенными аминами, содержание которых (например, триптофана) влияет на когнитивный статус и регуляцию настроения у беременных [7].

Цель исследования: изучить соотношение провоспалительных (IL-6 и TNF- α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов у беременных в третьем триместре.

Материалы и методы

В КУ «Днепродзержинская ГБ № 9» ДООС обследовано 30 беременных женщин в сроке беременности 37–42 недели. Критерии включения в исследование: возраст 18–45 лет, беременность в сроке 37–42 недели, операция кесарево сечение (плановое или ургентное), компенсированная экстрагенитальная патология, информированное согласие пациентки

© Клигуненко Е.Н., Волков А.О., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 и более 45 лет, срок беременности до 36 недель, преэклампсия тяжелой степени или эклампсия, декомпенсированная экстрагенитальная патология, сахарный диабет, психические заболевания, отказ женщины от участия в исследовании на любом из его этапов, женщины, которые имели признаки бактериальной, вирусной инфекции или микозов.

Концентрацию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа. Использовали наборы реактивов ЗАО «Вектор-Бест» А-8756 для TNF- α с диапазоном измеряемых концентраций 0–250 пг/мл. Для IL-6 использовали набор реактивов Human IL-6 ELISA kit Diaclone (Франция) с диапазоном измеряемых концентраций 0–200 пг/мл. Уровень IL-10 измеряли с помощью набора реактивов Human IL-10 ELISA kit Diaclone (Франция) с диапазоном измеряемых концентраций 0–400 пг/мл. Забор крови для анализов проводили при поступлении женщины в родильное отделение.

Параметры региональной нормы для IL-6, TNF- α и IL-10 были определены у 15 небеременных

здоровых женщин в возрасте 25–40 лет. Забор крови проведен натощак в 9–11 часов утра. Норма для IL-6 составила $1,40 \pm 0,15$ пг/мл (диапазон 0,92–1,67 пг/мл, $\sigma = 0,34$). Для TNF- α уровень нормальных значений составил $9,37 \pm 1,07$ пг/мл (диапазон 4,50–12,7 пг/мл, $\sigma = 3,17$). Норма для IL-10 составляла $4,50 \pm 0,28$ пг/мл (диапазон 3,31–5,60 пг/мл, $\sigma = 0,83$).

Для статистического анализа использовали методы параметрической и непараметрической статистики, пакет статистических функций для Excel 2010, статистическую программу для ПК Statistica 10.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что уровень IL-6 составил $3,83 \pm 0,49$ пг/мл (диапазон 2,04–6,97 пг/мл). Уровни измерений, которые выходили за пределы нормы, были у 90 % (27/30) испытуемых (рис. 1). Корреляция между сроком беременности и концентрацией IL-6 была недостоверной (коэффициент корреляции Спирмена 0,48, $p > 0,05$).

Таким образом, к третьему триместру беременности уровень IL-6 достоверно превышает норму, но не коррелирует со сроком беременности.

Анализ динамики изменения TNF- α выявил, что его средний уровень составил $2,14 \pm 0,28$ пг/мл (диапазон 1,01–5,34 пг/мл) (рис. 2). У 83,3 % (25/30) испытуемых значения его были ниже установленного нормального диапазона (4,50–12,7 пг/мл). Связь между сроком беременности и концентрацией TNF- α отсутствовала (коэффициент корреляции Спирмена $-0,13$, $p > 0,05$).

Анализ концентрации IL-10 (рис. 3) в сыворотке крови беременных в III триместре показал, что его среднее содержание составляло $6,83 \pm 0,35$ пг/мл (диапазон 4,64–11,02 пг/мл), что несколько превышало установленную региональную норму. При этом у 53,3 % (16/30) испытуемых уровень IL-10 превышал нормальные региональные значения. Связь между сроком беременности и концентрацией

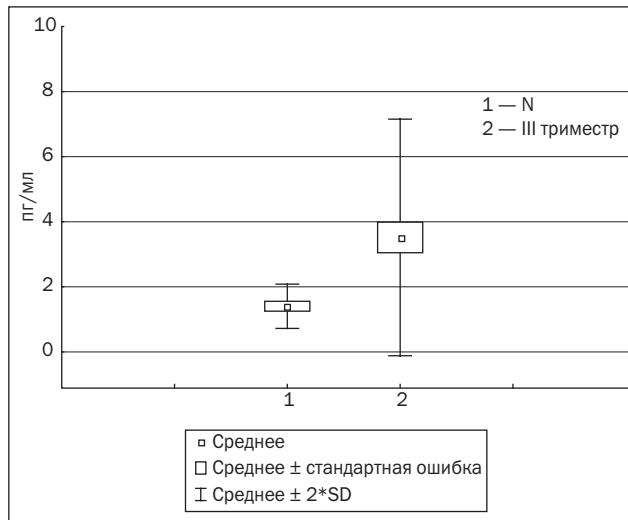


Рисунок 1. Концентрация IL-6 в III триместре беременности

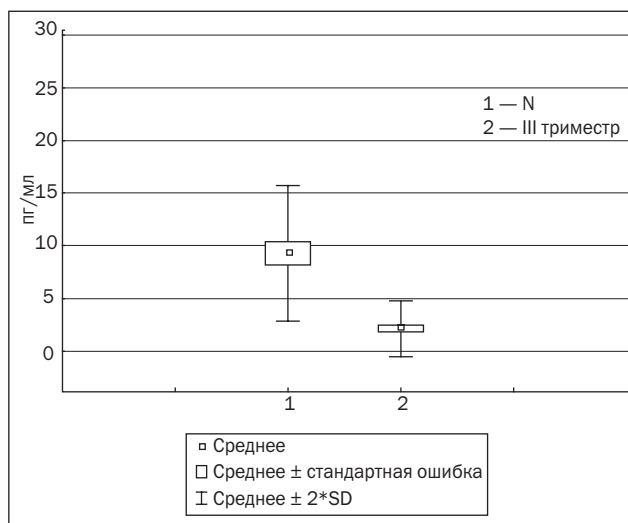


Рисунок 2. Концентрация TNF- α в III триместре беременности

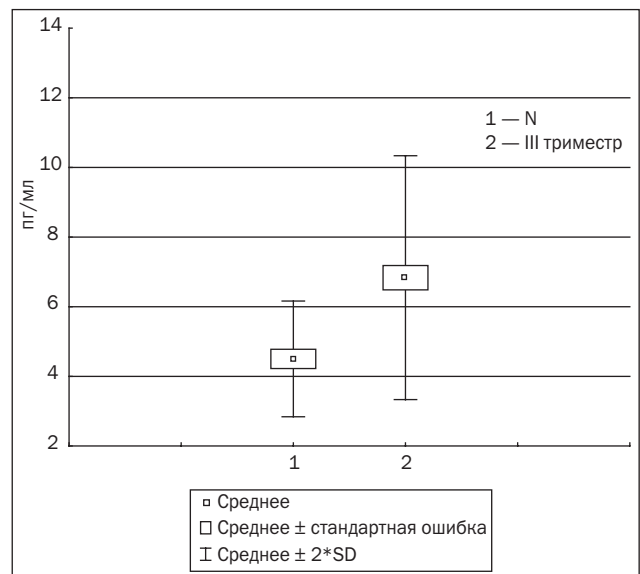


Рисунок 3. Концентрация IL-10 в III триместре беременности

цией IL-10 не выявлена (коэффициент корреляции Спирмена 0,23, $p > 0,05$).

Изучение концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 выявило увеличение его уровня в сыворотке крови к третьему триместру беременности.

Выводы

1. У беременных женщин в сроке беременности 37–42 недели достоверно повышается уровень провоспалительного цитокина IL-6, тогда как концентрация TNF- α достоверно снижается.

2. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 к третьему триместру беременности достоверно превышает норму.

3. В конце III триместра беременности рост провоспалительного цитокина IL-6 преобладает над увеличением противовоспалительного цитокина IL-10.

Список литературы

1. Spulber et al. Impaired long term memory consolidation in transgenic mice overexpressing the human soluble form of IL-1ra in the brain // *J. Neuroimmunol.* — 2009. — 208(1–2). — 46–53.
2. Taishi et al. // *Brain Res.* — 2008. — 1226. — 89–98.
3. Rage et al. // *Neurochem. Int.* — 2006. — 49(5). — 433–41.
4. Wan Y., Xu J., Ma D., Zeng Y., Cibelli M., Maze M. Post-operative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus // *Anesthesiology.* — 2007. — 106(3). — 436–43.
5. Economos A., Wright C.B., Moon Y.P., Rundek T., Rabbani L., Paik M.C., Sacco R.L., Elkind M.S. Interleukin 6 plasma concentration associates with cognitive decline: the northern Manhattan study // *Neuroepidemiology.* — 2013. — 40(4). — 253–9.
6. Gomes da Silva S., Simões P.S., Mortara R.A., Scorza F.A., Cavalheiro E.A., da Graça Naffah-Mazzacoratti M., Arida R.M. Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats // *J. Neuroinflammation.* — 2013. — 10. — 61.
7. Maes M., Ombet W., Verkerk R., Bosmans E., Scharpé S. Effects of pregnancy and delivery on the availability of plasma tryptophan to the brain: relationships to delivery-induced immune activation and early post-partum anxiety and depression // *Psychol. Med.* — 2001. — 31(5). — 847–58.

Получено 21.06.13 □

Клигуненко О.М.¹, Волков О.О.²

¹ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

²КЗ «Дніпродзержинська міська лікарня № 9» ДОР

СПІВВІДНОШЕННЯ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ВАГІТНИХ У ТРЕТЬОМУ ТРИМЕСТРІ

Резюме. Встановлено, що у вагітних жінок у терміні вагітності 37–42 тижні підвищується рівень інтерлейкіну-6 у сироватці крові, а концентрація фактора некрозу пухлини альфа знижується. Рівень інтерлейкіну-10 дещо підвищується над діапазоном регіональної норми.

Ключові слова: вагітність, когнітивні дисфункції, цитокіни.

Kligunenko Ye.N.¹, Volkov A.O.²

¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk

²Municipal Institution «Dniprodzerzhinsk City Hospital № 9» of Dnipropetrovsk Regional Council, Ukraine

CORRELATION OF PRO- AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES IN PREGNANT WOMEN IN THE THIRD TRIMESTER

Summary. It is found that in pregnant women with 37–42 weeks of gestation, levels of interleukin-6 in blood serum are increased, and the concentration of tumor necrosis factor is reduced. The level of interleukin-10 increases slightly over a range of regional standards.

Key words: pregnancy, cognitive dysfunction, cytokines.