

УДК 618.39-092:612.017.1

Н.Ю. Сотникова, Н.Ю. Борзова, Н.В. Крошкина, И.Е. Таланова
РОЛЬ ХЕМОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

*ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства
здравоохранения и социального развития Российской Федерации*

РОЛЬ ХЕМОКИНОВ У РОЗВИТКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ. Встановлено, що розвиток загрози переривання вагітності в терміні гестації 32-36 тижнів поєднується зі зміною балансу хемокинів. Загроза переривання вагітності в терміні 32-36 тижнів асоціюється з підвищеним сироватковим рівнем RANTES. Завершення вагітності передчасними пологами найбільшою мірою пов'язано зі зниженням сироваткового рівня IL-8. В головній групі рівень Fractalkin і IL-8 був вищий в екстрактах децидуальної оболонки плаценти, а RANTES - нижчий, ніж у сироватці крові. В амніотичній рідині рівень IL-8 був достовірно вищий, ніж у сироватці крові, а також, ніж в екстрактах децидуальної тканини. При фізіологічній вагітності подібних закономірностей відзначено не було.

РОЛЬ ХЕМОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. Установлено, что развитие угрозы прерывания беременности в сроке гестации 32-36 недель сочетается с изменением баланса хемокинов. Угроза прерывания беременности в сроке 32-36 недель ассоциируется с повышенным сывороточным уровнем RANTES. Завершение беременности преждевременными родами в наибольшей степени связано со снижением сывороточного уровня IL-8. В основной группе содержание Fractalkin и IL-8 было выше в экстрактах децидуальной оболочки плаценты, а RANTES - ниже, чем в сыворотке крови. В амниотической жидкости уровень IL-8 был достоверно выше, чем в сыворотке крови, а также, чем в экстрактах децидуальной ткани. При физиологически протекающей беременности подобных закономерностей отмечено не было.

THE ROLE OF CHEMOKINES IN THE DEVELOPMENT OF PRETERM LABOR. It was established, that the development of threatened preterm labor at 32-36 weeks of gestation is connected with chemokine imbalance. The threatened preterm labor at 32-36 weeks of gestation is associated with the enhanced level of RANTES. The outcome of pregnancy by preterm labor is mainly linked with the decrease of serum IL-8 concentration. In the main group the amount of Fractalkin and IL-8 was higher in the extracts of decidual tissue, and of RANTES – lower, than in blood serum. In amniotic fluid the level of IL-8 was significantly higher than in blood serum and decidual extracts. There was no such changes during physiological pregnancy.

Ключевые слова: хемокины, передчасні пологи, кров, децидуальна оболонка плаценти, амніотична рідина

Ключевые слова: хемокины, преждевременные роды, кровь, децидуальная оболочка, амниотическая жидкость

Key words: chemokines, preterm labor, blood, decidual placenta membrane, amniotic fluid.

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на то, что причины недонашивания беременности хорошо известны, частота преждевременных родов по-прежнему остается высокой (1). Это свидетельствует о том, что изучены не все звенья патогенеза развития преждевременных родов и обуславливает актуальность дальнейших исследований в этой области. Считается, что 30-40% преждевременных родов вызваны инфекцией (1). Инфекционные агенты, взаимодействуя с TLR (toll-like receptor), индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов (2). Нарушения в цитокиновом каскаде, как на локальном, так и на системном уровне, могут приводить к срыву иммунного ответа и запуску целого ряда патофизиологических процессов, приводящих к отторжению плода (3). В последнее время особый интерес представляет новый класс цитокинов - хемокины, поскольку их основная роль заключается в обеспечении направленного движения лейкоцитов в ткани, в частности в ткани плаценты (4). Однако их роль в развитии преждевременных родов изучена недостаточно.

Цель работы: Установить особенности содержания хемокинов на системном и локальном

уровнях у женщин с угрожающими преждевременными родами в 32-36 недель.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Всего было обследовано 117 беременных женщин в сроке гестации 32 -36 недель, из них - с клиникой угрожающих преждевременных родов (основная группа, n=83), которая ретроспективно была разделена на две подгруппы в зависимости от исхода беременности: I - пациентки, беременность которых закончилась своевременными родами (n=54); II - пациентки, беременность которых закончилась преждевременными родами (n=29). Контрольную группу составили пациентки, беременность которых протекала без осложнений (n=34). Материалом для исследования служили периферическая венозная кровь, экстракты децидуальной оболочки плаценты и амниотическая жидкость. В образцах сыворотки крови, экстрактах децидуальной оболочки плаценты и в амниотической жидкости определяли концентрацию хемокинов RANTES, IL-8 и Fractalkin методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих тест-систем "Bender Medsystems" (Австрия), учет результатов проводили на ридере Multiscan EX Labsystems (Финляндия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В основе невынашивания беременности в большинстве случаев лежат иммунные механизмы (5, 6). Особая роль хемокинов в процессах репродукции обусловлена их участием в регуляции воспаления, гемопозеза, ангиогенеза (7). По литературным данным, повышение уровня хемокинов ассоциировано с развитием преждевременных родов (8). Однако эта гипотеза в настоящее время считается недостаточно доказанной.

У женщин основной и контрольной групп не отмечалось достоверных различий в сывороточном уровне IL-8 ($58,12 \pm 15,09$ и $99,21 \pm 53,70$ пг/мл, $p > 0,05$) и Fractalkin ($2,07 \pm 1,12$ и $0,52 \pm 0,40$ пг/мл, $p > 0,05$). Содержание RANTES в сыворотке крови у пациенток основной группы было достоверно выше, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью ($17095,08 \pm 1139,27$ и $9104,97 \pm 1414,69$ пг/мл, соответственно, $p < 0,01$). Установлено, что только содержание IL-8 в сыворотке крови зависело от исхода беременности. Так, сывороточное содержание IL-8 в группе женщин, беременность которых закончилась преждевременными родами, было достоверно ниже, чем у женщин, беременность которых закончилась своевременными родами ($6,79 \pm 2,85$ и $70,81 \pm 19,44$ пг/мл, $p < 0,01$). IL-8 является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов (9, 10). Вероятно, снижение его уровня при угрозе преждевременных родов может быть обусловлено перераспределением IL-8 в гестационные ткани. При беременности, завершившейся своевременными родами, сывороточный уровень IL-8 приближался к контрольным значениям ($70,81 \pm 19,44$ и $99,21 \pm 53,70$ пг/мл, $p > 0,05$). Сывороточный уровень RANTES был повышен как в I, так и во II подгруппах ($17706,91 \pm 1425,39$, $15497,50 \pm 1755,76$ и $9104,97 \pm 1414,69$ пг/мл, $p > 0,05$ во всех случаях). RANTES является хемоаттрактантом для Т-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и ЕК, оказывает влияние на ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку клеток в эндометрии, регулирует локальную выработку IFN- γ , TNF- α , IL-1 (10). У женщин с угрозой преждевременных родов в сроке 32-36 недель отмечалась тенденция к повышению уровня фракталкина ($2,07 \pm 1,12$ и $0,52 \pm 0,40$ пг/мл, $p > 0,05$). Различные провоспалительные медиаторы увеличивают уровень мРНК Fractalkin и его продукцию (11). По-видимому, повышение уровня данного хемокина ассоциировано с угрозой прерывания беременности и может быть связано с активацией цитокинового каскада.

Особое значение имеет исследование содержания хемокинов на локальном уровне, ко-

торые определяют множество физиологических процессов, в том числе созревание шейки матки и стимуляцию родовой деятельности (7). Локальный уровень исследованных хемокинов не отличался от показателей контроля (Fractalkin - $6,05 \pm 0,66$ и $6,30 \pm 0,97$ пг/мл, RANTES - $2321,78 \pm 659,03$ и $1778,38 \pm 149,57$ пг/мл, IL-8 - $104,80 \pm 20,90$ и $167,60 \pm 65,03$ пг/мл, $p > 0,05$ во всех случаях) и не зависел от исхода беременности ($p > 0,05$ во всех случаях).

В амниотической жидкости, как в основной группе, так и в контроле уровень Fractalkin был ниже пределов чувствительности тест-системы. Содержание RANTES в амниотической жидкости в основной группе существенно не отличалось от показателей контроля ($88,04 \pm 33,11$ и $425,06 \pm 346,19$ пг/мл, $p > 0,05$). Однако уровень IL-8 в амниотической жидкости был достоверно выше в основной группе, чем в группе контроля ($782,55 \pm 201,92$ и $339,45 \pm 126,36$ пг/мл, $p < 0,05$). Уровень хемокинов в амниотической жидкости не зависел от исхода беременности ($p > 0,05$ в обоих случаях).

Следует отметить, что в основной группе содержание Fractalkin, ($2,07 \pm 1,12$ и $6,05 \pm 0,66$ пг/мл, $p < 0,01$) и IL-8 ($58,12 \pm 15,09$ и $104,80 \pm 17,90$ пг/мл, $p < 0,05$) было выше в экстрактах децидуальной оболочки плаценты, а RANTES - ниже ($2321,78 \pm 659,03$ и $17095,08 \pm 1139,27$ пг/мл), чем в сыворотке крови. В амниотической жидкости уровень IL-8 был достоверно выше, чем в сыворотке крови, а также, чем в экстрактах децидуальной ткани ($782,55 \pm 156,925$; $8,12 \pm 15,09$; $104,80 \pm 17,90$ пг/мл, соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях). При физиологически протекающей беременности подобной закономерности отмечено не было.

Выводы. Хемокины играют важную роль в развитии угрозы прерывания беременности в сроке 32-36 недель. Низкий сывороточный уровень IL-8 ассоциируется с исходом беременности в виде преждевременных родов. Имеются особенности в содержании хемокинов на системном и локальном уровне у пациенток с угрозой недонашивания, беременность которых закончилась преждевременными родами.

Перспективы дальнейшего исследования. Дальнейшие исследования хемокинов при недонашивании беременности позволят уточнить закономерности ответа иммунной системы на плодовые и инфекционные антигены в системе мать-плацента-плод, а также механизмы развития угрозы прерывания беременности. На основании этих данных могут быть разработаны прогностические критерии преждевременных родов и созданы новые терапевтические подходы.

Литература

1. Сидельникова В.М. Угрожающие преждевременные роды – тактика ведения // Акушерство и гинекология. – 2006. – №4. – С. 66–68.
2. Abrahams V.M., Mor G. Toll-like receptors and their role in the trophoblast // Placenta. – 2005. – Vol.26 (7). – P. 540–547.
3. Romero R. Novel aspects of neutrophil biology in human pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. – 2005. – Vol.53. – P. 275.
4. Kundsins R.B., Leviton A., Allred E.N. et al. Ureaplasma urealyticum infection of the placenta in pregnancies that ended prematurely // Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol.87(1). – P.122–127.
5. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммуные механизмы в физиологии и патологии беременности // Иммунология. – 2005. – Т. 9. – №2. – С.103–108.
6. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В., Посисеева Л.В., Панова И.А., Малышкина А.И., Фетисова И.Н. Иммунологическая загадка беременности. – Иваново: Издательство МИК, 2005. – 272с.
7. Baggiolini M., Dewald B., Moser B. IL-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines// Adv. Immunol. – 1994. – Vol.55. – P.97–197.
8. Keelan J.A., Marvin K.W., Sato T.A., Coleman M., McCowan L.M., Mitchell M.D. Cytokine abundance in placental tissues: evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol.181 (6). – P.1530–536.
9. Garsia-Velasco J.A., Arici A. Chemokines and human reproduction // Fertility and sterility. – 1999. – Vol.71. – P. 983–993.
10. Arici A., Seli E., Senturk L.M. et al. Interleukin-8 in the Human Endometrium // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol.83 (5). – P.1783–1787.
- Muehlhoefer A., Saubermann L.J., Gu X., Xavier R., Blumberg R.S. et al. FRACTALKIN is an epithelial and endothelial cell – derived chemoattractant for intraepithelial lymphocytes in the small intestinal mucosa// J.Immunol.– 2000.– Vol.164.– P.3368–3376.

УДК 618.13-07:612.112.3

**А.В. Волкова, О.Г. Ситникова, А.К. Красильникова, М.М. Клычева, Л.В. Посисеева,
А.О. Назарова, С.Б. Назаров, А.В. Агафонов, И.В. Шиханова, О.В. Алексеева**
**СОСТОЯНИЕ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ У ЖЕНЩИН С
ЭНДОМЕТРИОЗОМ И ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГИТОМ. НОВЫЕ ПУТИ
КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ**

ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова»

Минздравсоцразвития России, Иваново

Учреждение Российской академии наук Институт химии растворов РАН, г. Иваново

СОСТОЯНИЕ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ И ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГИТОМ. НОВЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ. Проведено исследование фагоцитарной активности макрофагов у женщин с эндометриозом и хроническим сальпингитом и влияния на этот процесс мексидола, наноразмерного кремнезема и углеродных нанотрубок методом люминолзависимой хемилюминесценции. Установлена высокая фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов у женщин с эндометриозом и хроническим сальпингитом. Выявлено, что мексидол и наноразмерный кремнезем оказывают ингибирующее действие на фагоцитоз, а углеродные нанотрубки на фагоцитоз не влияют.

СТАН ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ МАКРОФАГІВ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ І ХРОНІЧНИМ САЛЬПІНГІТОМ. НОВІ ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ. Проведено дослідження фагоцитарної активності макрофагів у жінок з ендометріозом і хронічним сальпінгітом та впливу на цей процес мексидолу, нанорозмірного кремнезему та вуглецевих нанотрубок методом люмінолзалежної хемілюмінесценції. Встановлено високу фагоцитарну активність перитонеальних макрофагів у жінок з ендометріозом і хронічним сальпінгітом. Виявлено, що мексидол та нанорозмірний кремнезем чинять інгібувальну дію на фагоцитоз, а вуглецеві нанотрубки на фагоцитоз не впливають.

STATE OF PHAGOCYTTIC ACTIVITY OF MACROPHAGES IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS AND CHRONIC SALPINGITIS. NEW WAYS OF CORRECTING VIOLATIONS. It was conducted the study of the phagocytic activity of macrophages in women with endometriosis and chronic salpingitis and influence on this process mexidole, nano-sized silica and carbon nanotubes by luminol chemiluminescence. The high phagocytic activity of peritoneal macrophages in women with endometriosis and chronic salpingitis was determined. It was revealed that mexidol and nanosized silica have ngibiruyuschee effect on phagocytosis but carbon nanotubes on phagocytosis is not in fluenced.

Ключові слова: макрофаги, фагоцитоз, хемілюмінесценція, ендометріоз, сальпінгіт, мексидол, кремнезем, нанотрубки.

Ключевые слова: макрофаги, фагоцитоз, хемилюминесценция, эндометриоз, сальпингит, мексидол, кремнезем, нанотрубки.

Key words: macrophages, phagocytosis, chemiluminescence, endometriosis, salpingitis, mexidol, silica, carbon nanotubes.