

ный стресс и срыв антиоксидантных механизмов характерен для женщин с быстрорастущей лейомиомой.

4. Наличие у женщины делеции гена GSTM1, и, как следствие этого, большая восприимчивость организма к оксидативному стрессу, может рассматриваться как фактор, предрасполагающий к быстрому росту миомы матки.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.** Выявленные особенности полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз у женщин с лейомиомой матки позволяют предполагать возможную вовлеченность в патогенез заболевания и

других генов системы детоксикации (цитохромы, эпоксидгидролаза, ацетилтрансферазы и т.д.), что требует дальнейшего изучения. Полученные данные позволят разработать новые подходы к первичной и вторичной профилактике лейомиомы. Учитывая участие оксидативного стресса в развитии быстро растущей миомы матки представляется перспективным разработка методов использования антиоксидантов в профилактике и лечении данной патологии, в основе которых будет лежать предварительная оценка особенностей полиморфизма генов детоксикации у каждой пациентки.

#### Литература

1. Morton C.C. Many tumors and many genes. Genetics of uterine leiomyoma // Am. J. Pathol. – 1998. – Vol. 153(4). – Vol. 1015–20.

2. Schoenmakers, E.F.P.M., Huysmans, C., Van de Ven, W.J.M. Allelic knockout of novel splice variants of human recombination repair gene RAD51B in t(12;14) uterine leiomyomas. Cancer. Res. 1999; 59: 19-23.

3. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Колганова И.А. Иммуные маркеры быстрого роста миомы матки на системном и локальном уровнях. Медицинская иммунология. – 2004. № 6(3-5). – С. 382-3.

4. Pejic S., Kasapovic J., Todorovic A., Stojiljkovic V., Rajovic S.B. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood of patients with uterine myoma, endometrial

polypus, hyperplastic and malignant endometrium // Biol. Res. – 2006. – Vol. 39(4). – Vol. 619–29.

5. Bhat, H.K., Calaf, G., Hei, T.K., Loya, T., Vadgama, J.V. Critical role of oxidative stress in estrogen-induced carcinogenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100(7). – P. 3913–3918.

6. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко И.Н., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). – СПб.: Интермедика, 2000. – 272с.

7. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 3(6). – С. 62-8.

УДК 618.39-07:612.017.1

А.В. Павлов, И.А. Панова, Н.В. Крошкина, Л.В. Кулида

### ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ IL-1 $\beta$ И IL-8 НЕЙТРОФИЛАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОЗДНИХ СРОКОВ ПРИ НАЛИЧИИ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА

ФГУ "Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Иваново, Россия.

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ IL-1 $\beta$  И IL-8 НЕЙТРОФИЛАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОЗДНИХ СРОКОВ ПРИ НАЛИЧИИ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА. Среди многочисленных факторов, приводящих к невынашиванию беременности, на сегодняшний день лидирующее место занимают инфекции. Цель исследования - оценить особенности внутриклеточной продукции нейтрофилами периферической крови IL-1 $\beta$  и IL-8 у женщин с признаками угрозы прерывания беременности в сроке 22-33 недель в зависимости от наличия маркеров урогенитальной инфекции. У женщин при угрозе прерывания беременности в сроке 22-33 недель внутриклеточная продукция нейтрофилами IL-1 $\beta$  и IL-8 существенно более высокая, чем в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ), что может определять развитие воспалительных реакций как на системном, так и на локальном уровнях.

ОСОБЛИВОСТІ ВНАТРИШНЬОКЛІТИННОЇ ПРОДУКЦІЇ IL-1 $\beta$  І IL-8 НЕЙТРОФІЛАМИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ЖІНОК З ОЗНАКАМИ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПІЗНІХ ТЕРМІНІВ ПРИ НАЯВНОСТІ ІНФЕКЦІЙНОГО ФАКТОРА. Серед

численних факторів, що призводять до невиношування вагітності, на сьогоднішній день провідне місце займають інфекції. Мета дослідження - оцінити особливості внутрішньоклітинної продукції нейтрофілами периферичної крові IL-1 $\beta$  і IL-8 у жінок з ознаками загрози переривання вагітності в терміні 22-33 тижні в залежності від наявності маркерів урогенітальної інфекції. У жінок при загрози переривання вагітності в терміні 22-33 тижнів внутрішньоклітинна продукція нейтрофілами IL-1 $\beta$  і IL-8 наявно вища, ніж у контрольній групі ( $p < 0,0001$ ), що може відображати розвиток запальних реакцій як на системному, так і на локальному рівнях.

PECULIARITIES OF ENDOCELLULAR PRODUCTION OF IL-1 $\beta$  AND IL-8 BY NEUTROPHILS OF A PERIPHERAL BLOOD IN WOMEN WITH THREAT OF PREGNANCY NONCARRYING OF LATE PERIODS AT PRESENCE OF THE INFECTIOUS FACTOR/ The infections are the most important factors which lead to pregnancy noncarrying. The objective is to study peculiarities of intracellular production by neutrophils of peripheral blood IL-1 $\beta$  and IL-8 in females with threat of pregnancy noncarrying in 22-33 weeks gestation at presence of the markers of urogenital infections. Females with threat of noncarrying of pregnancy at 22-33 weeks gestation have higher intracellular production of IL-1 $\beta$  and IL-8 by neutrophils of peripheral blood than females in control group ( $p < 0,0001$ ). This chance could lead to initiating of inflammatory reactions in system and local levels.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, нейтрофіли, плацента.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, нейтрофилы, плацента.

**Key words:** pregnancy noncarrying, neutrophils, placenta.

**ВВЕДЕНИЕ.** Среди проблем практического акушерства и гинекологии невынашивание беременности занимает одно из ведущих мест. По данным ВОЗ эта патология встречается в 10-25% случаев от общего числа беременностей. Причем этот показатель не имеет тенденции к снижению, несмотря на многочисленные эффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы. Среди многочисленных факторов, приводящих к невынашиванию, на сегодняшний день лидирующее место занимают инфекции, в том числе передаваемые половым путем, которые являются частой причиной осложнений беременности, родов, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Часто инфекционные заболевания во время беременности бывают вызваны различными ассоциациями микроорганизмов, их течение может быть атипичным, что в первую очередь связано с развитием естественного иммунодефицитного состояния женщины (1). Иммунная защита организма против различных патогенов осуществляется в результате скоординированной работы врожденной и адаптивной систем иммунитета. В последние годы появляются работы, свидетельствующие об участии механизмов врожденного иммунитета в регуляции материнского иммунного ответа во время беременности (2). Считается доказанным факт снижения активности реакций фагоцитарного звена иммунитета в ранние сроки беременности, что направлено на угнетение развития цитотоксических реакций со стороны материнской иммунной системы, являющихся потенциально враждебными для плода (3). Однако особенности функционирования клеток фагоцитарного ряда в поздние сроки физиологической и патологической беременности остаются менее изученными. Показано, что развязывание родовой деятельности ассоциировано с повышением продукции в плаценте целого ряда цитокинов, основными про-

дуктами которых являются фагоциты (4, 5). Существует гипотеза о том, что развитие преждевременных родов сопровождается чрезмерной активацией фагоцитов (6). Однако данные о роли фагоцитов периферической крови и синтезируемых ими цитокинов в механизмах досрочного прерывания беременности в конце гестации крайне малочисленны.

Целью нашего исследования было оценить особенности продукции IL-1 $\beta$  и IL-8 нейтрофилами периферической крови у женщин с угрозой прерывания беременности в сроке 22-33 недель в зависимости от наличия маркеров урогенитальной инфекции.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 56 беременных женщин в сроке 22-33 недели, которые были разделены на две группы: основную группу составили 37 женщин с угрозой прерывания беременности в сроке 22-33 недели. В контрольную группу объединены 19 женщин с физиологическим течением беременности в те же сроки.

В периферической крови методом ELISA на микропланшетном ридере Multiscan EX Labsystems (Финляндия) с использованием коммерческих систем ЗАО «Вектор-Бест» определяли уровень IgM и IgG антител к ВПГ, цитомегаловирусу, Chlamydia Trachomatis, IgA и IgG антител к Ureaplasma Urealyticum, Mycoplasma Hominis.

Для оценки иммунологического статуса женщин обогащенную популяцию нейтрофилов из крови выделяли, используя стандартный метод скоростного центрифугирования в двойном градиенте плотности фиколл-урографина. Внутриклеточную продукцию нейтрофилами IL-1 $\beta$  и IL-8 определяли с помощью моноклональных антител (CALTAG Laboratories, USA) методом проточной цитофлюориметрии. Математическую обработку полученных результатов исследования проводили по общепринятым методам вариационной статистики. Статистическая обработка материала проведена с использованием

лицензионных программ Statistica и Excel. В основной группе женщин проведено морфологическое исследование 17 последов, включающее определение органомерических параметров органа, макроскопическое описание и обзорную гистологию с окраской парафиновых срезов гематоксилином и эозином. В контрольной группе проанализированы структурные особенности 19 последов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Беременные с угрозой прерывания были сопоставимы с контрольной группой по среднему возрасту ( $25,6 \pm 2,3$  лет и  $26,6 \pm 2,6$  лет соответственно) и по наличию в анамнезе экстрагенитальных заболеваний. Средний срок становления менструальной функции и полового дебюта у пациенток обеих групп достоверных отличий не имели. Акушерский анамнез был более отягощен искусственными абортами у пациенток основной группы по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ). В группе женщин с признаками угрозы прерывания беременности достоверно чаще в анамнезе имели место воспалительные заболевания придатков матки ( $p < 0,05$ ). При проведении обследования беременных женщин во втором и третьем триместре на наличие в периферической крови антител к возбудителям урогенитальной инфекции методом ИФА в обеих группах выявлено 100% инфицирование. Результаты исследований на наличие инфекции показали, что группа женщин с угрозой прерывания не имела достоверных различий от контрольной группы по частоте выявления маркеров вирусного, бактериального и вирусно-бактериального инфицирования ( $p > 0,05$  во всех случаях). Так, в основной группе в 51,3% случаях имело место вирусное инфицирование, в 48,7% – вирусно-бактериальное ( $p > 0,05$ ). В контрольной группе 42,8% испытуемых были носителями инфекции вирусной этиологии, 57,2% – вирусно-бактериальной ( $p > 0,05$ ). Инфицирование *Chlamydia Trachomatis* выявлено у 35,3% женщин основной группы, что достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). При иммунологическом обследовании было установлено, что у женщин с угрозой прерывания беременности в сроке 22-33 недель внутриклеточная продукция IL-1 $\alpha$  и IL-8 нейтрофилами была существенно более высокой, чем таковая в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ). Максимальные значения продукции IL-1 $\beta$  и IL-8 в группах отмечались нами у женщин, имевших маркеры смешанной бактериально-вирусной инфекции.

Плаценты основной группы имели округлую (в 47% случаев) и овальную (в 35% случаев) формы. На плодовой поверхности 7 плацент основной группы определялся белесоватый валик и ободок. При доминировании центрального и парацентрального прикрепления пупочного кана-

лика в 6 случаях диагностирована краевая локализация пуповины, сочетающаяся с гипоплазией вартонова студня в зоне его прикрепления. При этом по ходу пупочного канатика определялась резкая дилатация пуповинной вены. При анализе органомерических параметров плацент основной группы была выявлена гипоплазия, из них в 54% случаев – гипоплазия I степени, в 27% – II степени и в 18% – гипоплазия III степени.

Из общепатологических процессов в 30% плацент исследуемой группы диагностированы признаки очагового пролиферативного воспаления в виде базального и париетального децидуита смешанной вирусно-бактериальной этиологии, пролиферативного васкулита створовых и виллузита промежуточных и терминальных ворсин. Дородовое излитие околоплодных вод сопровождалось развитием восходящего экссудативного хориоамнионита и базального децидуита.

Воспаление в плаценте сочеталось со среднеочаговыми ишемическими инфарктами, с повышенным отложением фибрина в межворсинчатом пространстве и в зонах некроза эпителия ворсин. В базальной пластинке и строме ворсин определялись рассеянные петрификаты.

Из процессов компенсации в плацентах основной группы преобладали гиперплазия терминальных ворсин и формирование синцитиальных почек, адаптивные процессы были представлены полнокровием капилляров терминальных ворсин и дилатацией синцитиокапиллярных мембран в них. Очаговый пролиферативный васкулит створовых ворсин, базальный и париетальный децидуит, виллузит промежуточных ворсин на фоне умеренно сформированных процессов адаптации и компенсации составили структурную основу хронической компенсированной (9 плацент) и в случаях сочетания с гипоплазией плаценты – субкомпенсированной плацентарной недостаточности (5 плацент).

**ВЫВОДЫ.** Полученные данные свидетельствуют о том, что угроза прерывания беременности сопровождается развитием воспаления в плаценте и выраженной активацией периферических нейтрофилов. Развитие компенсаторных процессов в плаценте является одним из факторов, обеспечивающих компенсацию нарушенных функций плаценты и способствующих пролонгированию беременности. Усиленная продукция IL-1 $\beta$  и IL-8 нейтрофилами периферической крови определяет процессы стимуляции родовой деятельности.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ.** Дальнейшее изучение функционального состояния клеток фагоцитарного ряда при беременности позволит уточнить механизмы развития угрозы невынашивания и преждевременных родов и выявить возможные пути коррекции данных акушерских состояний.

**Литература.**

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552с.
2. Goldenberg R.L., Thompson C. The infectious origins of stillbirth // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P.861.
3. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет/ Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 176 с.
4. Kelly R.W. Pregnancy maintenance and parturition: The role of prostaglandin in manipulating the immune and inflammatory response // Endocr. Rev. – 1994. – Vol.15. – P.684-706.
5. Casey M.L., MacDonald P.C. Human parturition: distinction between the initiation of parturition and the onset of labor // Semin. Reprod. Endocrinol. – 1993. – Vol.11. – P.272-284.
6. Timmons B.C., Fairhurst A.M., Mahendroo M.S. Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition // J. Immunol. – 2009. – Vol.182, № 5.-P.2700-2707.

№ УДК 618.3-008.6-092

**С.А. Куликов, Л.В. Посисеева, С.Б. Назаров, О.Г. Ситникова, М.М. Клычева**  
**СОСТОЯНИЕ НИТРЭРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ**  
**ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ГЕСТОЗОМ**

*ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения и социального развития России  
г. Иваново, Россия*

СОСТОЯНИЕ НИТРЭРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ГЕСТОЗОМ. Проведено обследование 60 беременных с гестозом различной степени тяжести в сроке беременности 28-36 недель, 30 беременных с физиологическим течением беременности в том же сроке гестации и в качестве дополнительной группы проведено обследование 43 здоровых не беременных женщин. Установлено, что в зависимости от типа изменения уровня оксигенации тканей предплечья на пробу с ишемией/реперфузией все женщины могут быть разделены на три группы. При гестозе распределение женщин по группам различно. При определении уровня десквамированных эндотелиоцитов у всех беременных женщин выявлено снижение количества клеток после проведения окклюзионной пробы, причем наиболее выраженное в группе женщин с тяжелой формой гестоза. У беременных с осложненным течением беременности в виде гестоза процессы перекисного окисления липидов протекают более интенсивно, чем у беременных с физиологическим течением беременности.

СТАН НИТРЕРГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ВАГІТНИХ З ВАЖКИМ ГЕСТОЗОМ. Проведено обстеження 60 вагітних з гестозом різного ступеня тяжкості в терміні вагітності 28-36 тижнів, 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності в тому ж терміні гестації і в якості додаткової групи проведено обстеження 43 здорових не вагітних жінок. Встановлено, що залежно від типу зміни рівня оксигенації тканин передпліччя на пробу з ішемією / реперфузією всі жінки можуть бути розділені на три групи. При гестозі розподіл жінок за групами був різним. При визначенні рівня десквамованих ендотеліоцитів у всіх вагітних жінок виявлено зниження кількості клітин після проведення оклюзійної проби, причому найбільш виражене в групі жінок з тяжкою формою гестозу. У вагітних з ускладненим перебігом вагітності у вигляді гестозу процеси перекисного окислення ліпідів відбуваються більш інтенсивно, ніж у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

STATE OF NITRERGIC MECHANISMS OF REGULATION OF THE FUNCTION OF THE ENDOTHELIUM IN PREGNANT WOMEN WITH SEVERE GESTOSIS. We examined 60 women at 28-36 weeks of pregnancy with gestosis of different severity degrees, 30 women at the same stage of normal physiological pregnancy, and as a separate control group we examined 43 non-pregnant women. We determined that depending on the type of change in the oxygenation level of the forearm tissues evaluated by ischemia/reperfusion test women could be separated into three groups. Determination of the level of desquamated endothelial cells in all pregnant women showed a decrease in the number of cells after the occlusion test, the decrease being more pronounced in women with a severe form of gestosis. In women with pregnancy complication in the form of gestosis the process of lipid peroxidation is more rapid than in women with normal physiological pregnancy.

**Ключові слова:** вагітність, гестоз, ішемія/реперфузія, оксигенація тканин, перекисне окислення ліпідів.

**Ключевые слова:** беременность, гестоз, ишемия/реперфузия, оксигенация тканей, перекисное окисление липидов

**Keywords:** pregnancy, gestosis, ishemieia/reperfusion, tissue oxygenation, lipid peroxidation.

**ВВЕДЕНИЕ.** Гестоз в современных условиях современного акушерства и относится к одному по-прежнему является актуальной проблемой из самых грозных осложнений беременности,