

## ЗНАЧЕНИЕ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

© 2019 г. М. А. Левкович<sup>1\*</sup>, И. И. Крукиер<sup>1</sup>, Л. Л. Ерджанян<sup>1</sup>,  
А. В. Калинина<sup>2</sup>

\*E-mail: xlma@mail.ru

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет  
Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 01.03.2019. Принята: 18.03.2019

Проведено исследование уровней провоспалительных цитокинов и неоптерина у беременных с преждевременными родами на фоне плацентарной недостаточности (ПН). Установлено, что преждевременные роды ассоциированы с повышением в сыворотке крови и околоплодных водах содержания IL-6, IL-8 и неоптерина. Выявленные биологические маркеры могут быть использованы для прогноза преждевременных родов у пациенток с плацентарной недостаточностью с целью раннего назначения адекватной терапии.

**Ключевые слова:** Преждевременные роды, цитокины, плацентарная недостаточность

DOI: 10.31857/S102872210006629-6

**Адрес:** 344012, Ростов-на-Дону, Мечникова д.43, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, отдел медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии. Левкович Марина Аркадьевна. Тел./факс: +7(863) 321840, 89185706436 (моб.).  
**E-mail:** xlma@mail.ru

**Авторы:**

**Левкович М. А.**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

**Крукиер И. И.**, д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

**Ерджанян Л. Л.**, врач акушер-гинеколог родильного дома ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

**Калинина А. В.**, студент ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Преждевременные роды по-прежнему являются одной из важнейших проблем медицины и основной причиной перинатальной смертности, заболеваемости и длительной инвалидизации [1]. Риск нарушений нейropsychического развития, респираторных и желудочно-кишечных осложнений значительно повышен у детей,

родившихся раньше срока. Преждевременные роды также сопряжены с высокими экономическими затратами на реабилитацию данного контингента новорожденных. Основываясь на различных фактических данных, преждевременные роды являются результатом как отягощённого акушерского анамнеза, инфекции, так и ранней активации медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, предшествуют активации и сокращению миометрия [2, 3]. Важной причиной преждевременных родов является плацентарная недостаточность (ПН), развивающаяся в результате нарушения механизмов регуляции беременности [4]. Провоспалительные цитокины играют важную роль в иммуномодуляции, а дисбаланс их продукции также может привести к преждевременным родам [5]. В этой связи **целью исследования** явилось определение роли провоспалительных цитокинов и неоптерина в генезе преждевременных родов.

Под наблюдением находилось 78 женщин. I группу обследованных представили 38 пациенток с преждевременными родами в сроках с 32 до 36 недели беременности на фоне ПН. Контрольную группу составили 40 женщин, беременность и роды у которых протекали без осложнений и закончились рождением доношенного ребен-

ка. Диагноз плацентарной недостаточности был установлен на основании данных анамнеза, течения беременности, результатов ультразвуковой диагностики, доплерометрии, гормональных исследований.

Уровень цитокинов и неоптерина в сыворотке крови и околоплодных водах измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Реакцию проводили согласно рекомендациям производителя. IL-6 с использованием тест-систем фирмы Цитокин (С.-Петербург, Россия), IL-8 с использованием тест-систем BenderMedsystems (Австрия), неоптерин – с использованием тест-системы IBL (Германия). При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

По данным литературы, IL-6 наряду с другими цитокинами, способствует успешной имплантации, способен секретироваться трофобластом. С другой стороны, IL-6 активировать коагуляционные реакции, может привести к нарастанию продукции простагландинов и преждевременному развитию родовой деятельности. Анализируя результаты исследования содержания IL-6, нам удалось установить, что в I группе по сравнению с контрольной выявлено достоверное повышение IL-6 в сыворотке крови ( $86,3 \pm 17,3$  пг/мл, против  $8,8 \pm 1,7$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Аналогичные данные обнаружены и в околоплодных водах – показатели у женщин I группы превышали контрольные в 11,5 раз ( $p < 0,05$ ).

IL-8 один из основных провоспалительных цитокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. Играет важную роль в системе врождённого иммунитета, является ключевым индуктором острой воспалительной реакции. У женщин в группе I по сравнению с контрольной группой содержание IL-8 в сыворотке крови было выше в 2,5 раз ( $78,8 \pm 10,1$  пг/мл против  $32,1 \pm 13,5$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), а в околоплодных водах в 2,5 раз ( $90,1 \pm 4,9$  пг/мл против  $35,6 \pm 11,1$  пг/мл;  $p < 0,05$ ).

Неоптерин является маркером активации клеточного иммунитета. Увеличение его концентрации связано с интенсивностью воспалительного процесса, усилением апоптоза клеток плаценты. Анализируя результаты исследования содержания неоптерина, обнаружено, что в I группе по сравнению с контрольной группой отмечалось достоверное повышение неоптерина

как в сыворотке крови ( $17,8 \pm 5,6$  пг/мл, против  $2,6 \pm 0,5$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), так и в околоплодных водах ( $32,8 \pm 10,5$  пг/мл, против  $2,7 \pm 0,3$  пг/мл, соответственно,  $p < 0,05$ ). Наиболее высокий уровень неоптерина был зафиксирован в околоплодных водах.

Таким образом, активация воспалительного каскада играет важную роль в механизмах, вызывающих преждевременные роды. Гипоксия при ПН может индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, приводят к синтезу и высвобождению простагландинов, вызывающих сокращения матки. Выявленные биологические маркеры на системном и локальном уровне могут быть использованы для прогноза преждевременных родов у пациенток с плацентарной недостаточностью с целью раннего назначения адекватной терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Vrachnis N., Karavolos S., Iliodromiti Z., Sifakis S., Siristatidis C., Mastorakos G., Creatsas G.* Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour. *In Vivo*. 2012, 26(5), 799–812.
2. *Левкович М. А., Линде В. А., Андреева В. О., Плахотья Т. Г., Нefeldова Д. Д.* Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2012, 8–1, 10–14. [*Levkovich M. A., Linde V. A., Andreeva V. O., Plakhotya T. G., Nefedova D. D.* Immune-hormonal interactions in the genesis of miscarriage of early pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2012, 8–1, 10–14].
3. *Cappelletti M., Della Bella S., Ferrazzi E., Mavilio D., Divanovic S.* Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol*. 2016, 99(1), 67–78.
4. *Левкович М. А., Плахотья Т. Г., Бердичевская Е. М., Цатурян Л. Д.* Особенности цитокиновой регуляции при хронической плацентарной недостаточности. Современные проблемы науки и образования. 2016, 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=249059>. [*Levkovich M. A., Plakhotya T. G., Berdichevskaya E. M., Tsaturyan L. D.* Features of cytokine regulation in chronic placental insufficiency // *Modern problems of science and education*. 2016, 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=249059>].
5. *Крукиер И. И., Авруцкая В. В., Левкович М. А., Нарежная Е. В., Смолянинов Г. В., Ерджанян Л. Л., Никашина А. А.* Особенности изменения биорегуляторов и органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости женщин со спонтанными преждевременными родами. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018, Т. 73, 6, 361–367. [*Krukier I. I., Avrutskaya V. V., Levkovich M. A., Narezhnaya E. V., Smolyaninov G. V., Erdzhanyan L. L., Nikashina A. A.* Features of changes in

bioregulators and organic acids in the serum and amniotic fluid of women with spontaneous preterm labor.

Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018, T. 73, 6, 361–367].

## THE VALUE OF INFLAMMATORY MEDIATORS IN THE PATHOGENESIS OF PRETERM BIRTH

© 2019 M. A. Levkovich<sup>1\*</sup>, I. I. Krukier<sup>1</sup>, L. L. Erganian<sup>1</sup>,  
A. V. Kalinina<sup>2</sup>

\*E-mail: xlma@mail.ru

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup>St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Received: 01.03.2019. Accepted: 18.03.2019

The study of the levels of proinflammatory cytokines and neopterin in pregnant women with preterm labor against the background of placental insufficiency (PN). Preterm labor has been found to be associated with an increase in serum and amniotic fluid in IL-6, IL-8 and neopterin levels. Identified biological markers can be used to predict preterm labor in patients with placental insufficiency for the purpose of early administration of adequate therapy.

*Key words:* Preterm labor, cytokines, placental insufficiency

### Authors:

**Levkovich M. A.**, ✉ Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.  
**E-mail:** xlma@mail.ru;

**Krukier I. I.**, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher of the Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

**Yerdzhanyan L. L.**, Obstetrician-gynecologist at the maternity hospital of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

**Kalinina A. V.**, student of St. Petersburg state medical University of the Ministry of health of Russia, St. Petersburg, Russia.