

## НАРУШЕНИЯ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ И АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ПОЗДНЕМ ГЕСТОЗЕ

Александр Николаевич ТРУНОВ<sup>1,2</sup>, Олег Григорьевич ПЕКАРЕВ<sup>2</sup>,  
Ольга Михайловна ГОРБЕНКО<sup>1</sup>, Аля Петровна ШВАЮК<sup>1</sup>, Ольга Олеговна ОБУХОВА<sup>1</sup>,  
Виктория Ивановна ШУБИНА<sup>3</sup>, Лилия Алексеевна ТРУНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup>ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>3</sup>МУЗ Новосибирский городской перинатальный центр  
630089, г. Новосибирск, ул. Лежена, 32

Нами обследовано 80 женщин в третьем триместре беременности (60 женщин с диагнозом поздний гестоз средней степени тяжести и 20 — с физиологическим течением беременности). У пациенток с поздним гестозом средней степени тяжести выявлены высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, белка острой фазы лактоферрина, малонового диальдегида и молекул межклеточной адгезии эндотелия сосудов 1 на фоне снижения антиоксидантного потенциала. Проведенный корреляционный анализ позволил установить наличие зависимостей между показателями, отражающими активность процессов перекисного окисления липидов, содержанием провоспалительных цитокинов и межклеточных молекулами адгезии эндотелия сосудов 1 (sVCAM-1). Указанное позволяет сделать заключение о взаимосвязи между развитием воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции в патогенезе позднего гестоза.

**Ключевые слова:** поздний гестоз, цитокины, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, молекулы адгезии.

Поздний гестоз остается одной из сложных медико-социальных проблем современного акушерства и гинекологии, во многом определяя структуру материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1–3].

Неудовлетворенность врачей практического здравоохранения результатами лечения этого грозного осложнения течения беременности, главным образом связана с тем, что, несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению различных аспектов позднего гестоза, до настоящего времени нет единой теории этиологии и патогенеза этого заболевания [4]. Указанное в значительной степени затрудняет своевременную диагностику, оценку степени тяжести и проведение профилактических мероприятий, являясь основой развития и прогрессирования этого осложнения течения беременности.

Считается, что гестоз — это клиническое проявление неспособности адаптационных механизмов материнского организма адекватно обеспечивать

потребности развивающегося плода. По мнению В.Н. Серова и соавт., в основе механизмов развития позднего гестоза лежит, в первую очередь, активация иммуновоспалительных процессов и развитие аутоиммунных реакций [1]. В ряде научных публикаций было убедительно показано, что патогенез гестоза укладывается в синдром системного воспалительного ответа, установлена роль нарушений цитокиновой регуляции процессов гестации при позднем гестозе [5–8]. Однако участие различных звеньев иммунной системы, взаимосвязь иммунных нарушений, включая дисбаланс в цитокиновой сети, с развитием воспалительного процесса, учитывая существующие парадоксы иммунного реагирования при беременности, до настоящего времени остаются не до конца изученными.

Известна значимость окислительного стресса как важного фактора развития воспалительных и аутоиммунных процессов [9], в том числе при патологически развивающейся беременности [10],

Трунов А.Н. — д.м.н., проф., руководитель лаборатории иммунологии;  
проф. кафедры патологической физиологии, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Пекарев О.Г. — д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, e-mail: ogpekarev@online.nsk.ru

Горбенко О.М. — к.б.н., ст.н.с.

Шваюк А.П. — к.б.н., ст.н.с.

Обухова О.О. — д.м.н., ст.н.с.

Шубина В.И. — врач, e-mail: ogpekarev@online.nsk.ru

Трунова Л.А. — д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН, гл.н.с.

но остается недостаточно изученной взаимосвязь активности процессов перекисного окисления липидов и угнетения антиоксидантной защиты с активацией синтеза цитокинов, обладающих провоспалительным потенциалом, в патогенезе позднего гестоза.

Кроме того, публикации последних лет подтверждают тезис о том, что поражение эндотелия сосудистого русла и генерализованный артериолоспазм при позднем гестозе являются одними из ведущих механизмов, приводящими к системным расстройствам в организме беременных, и имеют различные клинические проявления [11, 12]. Также в патогенезе позднего гестоза дискутируется значимость высокого уровня экспрессии молекул межклеточной адгезии (VCAM), отражающих степень повреждения эндотелиальных клеток [13, 14].

Однако в научной литературе недостаточно представлены данные исследований, посвященных комплексной оценке указанных выше нарушений у беременных с поздним гестозом, что и определило цель настоящего исследования: изучить активность процессов перекисного окисления липидов во взаимосвязи с содержанием маркеров, отражающих активность воспалительного процесса, и уровнем экспрессии молекул межклеточной адгезии у женщин с поздним гестозом средней степени тяжести.

#### Материал и методы

В соответствии с целью исследования совместно с МУЗ Новосибирский городской перинатальный центр г. Новосибирска было обследовано 80 женщин в третьем триместре беременности. Основную группу составили 60 пациенток с поздним гестозом средней степени тяжести (средний возраст  $28,2 \pm 1,13$  лет) в сроке от 26 до 30 недель; в группу сравнения вошли 20 женщин (средний возраст  $26,6 \pm 1,3$  лет) с физиологическим течением беременности. При постановке диагноза учитывались: жалобы пациентки, анамнез, данные клинического, лабораторного и ультразвукового обследования. Клинический диагноз позднего гестоза верифицирован заведующим кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета д.м.н., профессором О.Г. Пекаревым. У всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на проведение исследования.

Активность процессов перекисного окисления липидов определяли спектрофотометрическим методом по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [15]. Исследование уровня  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови проводили с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии [16], а определение содержания SH-групп — по реакции взаимодей-

ствия 5,5-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) со свободными SH-группами [17].

Определение концентраций интерлейкинов — ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови выполняли с использованием коммерческих тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) по инструкции производителя.

Определение содержания sVCAM-1 и лактоферрина в сыворотке крови выполнялось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем производства соответствующего Bender Medsystems (Австрия) и «Вектор-Бест» (Новосибирск) по инструкции производителя. Результаты анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» (Россия) при длине волны 450 нм.

Для обработки полученных результатов применяли непараметрические критерии. Статистическую значимость результатов оценивали с помощью двухвыборочного знаково-рангового критерия Манна — Уитни для непарных выборок. Различия между значениями сравниваемых параметров расценивали как статистически значимые при достижении уровня статистической значимости ( $p$ ) менее 0,05 ( $p < 0,05$ ). Полученные в ходе исследования данные представлены в тексте работы как средняя величина ( $M$ ) и ее стандартная ошибка ( $m$ ). Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена.

#### Результаты и обсуждение

При анализе состояния процессов перекисного окисления липидов было установлено (табл.), что у пациенток с поздним гестозом концентрации МДА в сыворотке крови в 1,98 раза выше, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью ( $p < 0,05$ ). При этом у обследованных женщин с поздним гестозом определяется снижение содержания жирорастворимого антиоксиданта (витамина Е) более чем в 1,7 раза относительно значений, полученных в группе пациенток с физиологически протекающей беременностью ( $p < 0,05$ ). Аналогичная закономерность была выявлена и при определении содержания SH-групп: у пациенток с поздним гестозом их содержание было в 1,4 раза меньше, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в результате проведенного обследования установлено, что у пациенток с поздним гестозом средней степени тяжести наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантного потенциала, выражающееся в достоверном уменьшении содержания жирорастворимого антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола, играющего значимую роль не только в контроле свободнорадикального окисления, но и в регуляции функционального состояния иммунной системы и баланса цитокинов [18], а также водорастворимых антиоксидантов, содер-

Таблица

Содержание МДА,  $\alpha$ -токоферола, SH-групп, лактоферрина и интерлейкинов в сыворотке крови женщин с физиологически протекающей беременностью и пациенток с поздним гестозом ( $M \pm m$ )

Показатель	Физиологически протекающая беременность	Поздний гестоз
Содержание МДА, нмоль/мл	$2,98 \pm 0,11$	$5,81 \pm 0,96^*$
Содержание $\alpha$ -токоферола, мг%	$1,54 \pm 0,07$	$0,86 \pm 0,17^*$
Содержание SH-групп, мкмоль/л	$3,18 \pm 0,10$	$2,24 \pm 0,26^*$
Содержание лактоферрина, нг/мл	$1112 \pm 117$	$2783 \pm 193,5^*$
Содержание ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	$35,9 \pm 5,1$	$88,75 \pm 12,1^*$
Содержание ИЛ-6, пг/мл	$26,5 \pm 1,64$	$91,7 \pm 11,8^*$
Содержание ИЛ-8, пг/мл	$37,8 \pm 7,8$	$187,2 \pm 19,6^*$

Примечание: \* — отличие от величины соответствующего показателя группы женщин с физиологически протекающей беременностью достоверно при  $p < 0,05$ .

жащих сульфгидрильные группы (цистеин, глутатион и др.). Полученные данные свидетельствуют о развитии при позднем гестозе средней степени тяжести воспалительного процесса. Для подтверждения данного заключения было проведено определение ряда иммунобиохимических показателей, отражающих его активность (см. табл.).

В настоящее время известно о значимой роли фагоцитов в развитии воспалительных процессов при различных патологических состояниях. При этом одним из маркеров активности фагоцитирующих клеток может являться концентрация лактоферрина, полифункционального острофазового белка, участвующего в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов в крови. При определении концентраций лактоферрина в сыворотке крови у женщин с поздним гестозом было зафиксировано 2,5-кратное повышение его содержания относительно величин, полученных в группе пациенток с физиологически протекающей беременностью ( $p < 0,05$ ).

Известно, что реализация многих механизмов активации иммунных реакций при беременности связывается с влиянием на различные гомеостатические системы организма медиаторов межклеточных взаимоотношений — цитокинов. В настоящем исследовании было проведено тестирование 3 провоспалительных интерлейкинов.

В группе женщин с поздним гестозом было выявлено повышение концентрации основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  в 2,4 раза относительно значений, полученных в группе женщин с физиологически протекающей беременностью ( $p < 0,05$ ). Аналогичная закономерность была установлена и при определении содержания других провоспалительных цитокинов: концентрация ИЛ-8, активного участника местной воспалительной реакции, в сыворотке крови обследованных пациенток с диагнозом поздний гестоз была в

4,95 раза выше, чем при физиологически протекающей беременности ( $p < 0,05$ ), а содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6, участвующего в процессах хронизации, играющего определенную роль в развитии фетоплацентарной недостаточности, способного при развитии воспалительного процесса контролировать синтез ИЛ-1 $\beta$ , — в 3,4 раза ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные позволяют сделать заключение, что у обследованных пациенток с поздним гестозом определяется выраженная активность воспалительного процесса, что, в определенной степени, находит свое подтверждение в данных научной литературы [7, 8].

Следующим этапом настоящего исследования было определение содержания молекул межклеточной адгезии, изменение уровня которых в определенной мере способно отражать степень эндотелиальной дисфункции у пациенток обследованных групп. Установлено, что при позднем гестозе в сыворотке крови происходит более чем 1,5-кратное повышение содержания sVCAM-1 относительно величин, полученных в группе пациенток с физиологически протекающей беременностью ( $1333 \pm 35,9$  и  $837,5 \pm 41,9$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). Полученные результаты, в целом, соответствуют данным научных исследований последних лет, представленным в литературе, и свидетельствуют, что в патогенезе позднего гестоза значимую роль играет повреждение эндотелиальных клеток [13, 14].

Учитывая, что основной задачей настоящего исследования было выявление взаимосвязи между изучаемыми процессами, нами проведен корреляционный анализ полученных данных. В результате обнаружен ряд значимых зависимостей, подтверждающих системный характер изменений, происходящих в организме беременной женщины при позднем гестозе.

К наиболее значимым можно отнести следующие взаимосвязи: прямые зависимости между концентрацией ИЛ-1 $\beta$  и содержанием МДА ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ), между концентрацией ИЛ-8 и содержанием МДА ( $r = +0,60$ ,  $p < 0,05$ ) и обратная корреляция между концентрацией ИЛ-1 $\beta$  и содержанием  $\alpha$ -токоферола ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ). Указанные корреляции свидетельствуют о взаимосвязи между активацией процессов перекисного окисления липидов и развитием воспалительного процесса в механизмах развития позднего гестоза.

Представляют несомненный интерес выявленные прямые зависимости между концентрацией ИЛ-8 и содержанием sVCAM-1 ( $r = +0,43$ ,  $p < 0,05$ ), а также между концентрацией sVCAM-1 и содержанием МДА ( $r = +0,55$ ,  $p < 0,05$ ), свидетельствующие о наличии взаимосвязи между развитием эндотелиальной дисфункции, активацией процессов воспаления и перекисного окисления липидов.

#### Заключение

В результате проведенных исследований было показано, что для пациенток с поздним гестозом средней степени тяжести характерно статистически значимое нарастание концентраций малонового диальдегида, провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, белка острой фазы лактоферрина, показателя эндотелиальной дисфункции sVCAM-1. Указанные процессы сопровождались статистически значимым снижением концентраций  $\alpha$ -токоферола и SH-групп. Наличие коррелятивных зависимостей между показателями, отражающими активность процессов перекисного окисления липидов, воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции позволяют сделать заключение о взаимосвязи между ними в патогенезе позднего гестоза.

#### Список литературы

1. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия. М.: МиА, 2002. 462 с.  
Sеров В.Н., Markin S.A., Lubnin A.Yu. Eclampsia. M.: MiA, 2002. 462 p.
2. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М., 2003. 400 с.  
Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immunology of pregnancy. M., 2003. 400 p.
3. Вихляева Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2009. 1. 3–6.  
Vikhlyayeva E.M. Pre-clinical manifestations of systemic disorders, clinical outcomes and long-term consequences of pre-eclampsia // Akusherstvo i ginekologiya. 2009. 1. 3–6.
4. Tsatsaris V., Fournier T., Winer N. Pathophysiology of preeclampsia // J. Gynecol. Obstet. Reprod. Biol. 2008. 37 (1). 16–23.
5. Suzuki S., Ouchi N. T-helper-1/T-helper 2 cell immunity in preeclamptic twin pregnancy // J. Nippon. Med. Sch. 2007. 74 (6). 434–436.
6. Brewster J.A., Orsi N.M., Gopichandran N. et al. Gestational effects on host inflammatory response in normal and pre-eclamptic pregnancies // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008. 140 (1). 21–26.
7. Sharma A., Satyam A., Sharma J.B. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women // Am. J. Reprod. Immunol. 2007. 58 (1). 21–30.
8. Lewis D.F., Canzoneri B.J., Wang Y. Maternal circulating TNF-alpha levels are highly correlated with IL-10 levels, but not IL-6 and IL-8 levels, in women with pre-eclampsia // Am. J. Reprod. Immunol. 2009. 62 (5). 269–74.
9. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.  
Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. M.: Slovo, 2006. 556 p.
10. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксиданты в акушерстве: Оксидантный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксидантами. СПб., 2001. 400 с.  
Abramchenko V.V. Antioxidants and antihypoxants in obstetrics: oxidative stress in obstetrics and its treatment in antioxidants and antihypoxants. SPb., 2001. 400 p.
11. Сидорова И.С., Гурина О.И., Милованов А.П. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелиоз) // Акушерство и гинекология. 2008. 6. 13–17.  
Sidorova I.S., Gurin O.I., Milovanov A.P. The pathogenesis of gestosis and others as a manifestation of immunocomplex pathology of the endothelium (acute immune endotheliosis) // Akusherstvo i ginekologiya. 2008. 6. 13–17.
12. Bouchlariotou S., Liakopoulos V., Dovas S. et al. Nocturnal hypertension is associated with an exacerbation of the endothelial damage in pre-eclampsia // Am. J. Nephrol. 2008. 28 (3). 424–430.
13. Chavarria M.E., Lara-González L., García-Pallete Y. et al. Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by pre-eclampsia // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol. 2008. 137 (2). 157–164.
14. Шеманаева Т.В., Сидорова И.С., Гурина О.И., Боровкова Е.И. Прогностическая значимость молекул адгезии клеток сосудов в оценке степени тяжести гестоза // Акушерство и гинекология. 2008. 2. 16–18.  
Shemanaeva T.V., Sidorova I.S., Gurina O.I., Borovkova E.I. Prognostic significance of vascular cell adhesion molecules in evaluating of gestosis severity // Akusherstvo i ginekologiya. 2008. 2. 16–18.

15. Yagi Y., Matsuda M., Yagi K. Formation of lipoperoxide in isolated sciatic nerve by chinoxaline-ferrous chelate // *Experientia*. 1976. 32 (7). 905–910.

16. Микичур Н.И., Сафронов И.Д. Микрометод определения различных форм токоферола для оценки компенсаторных и патологических состояний организма // Проблемы оценки и прогнозирования функциональных состояний организма в прикладной физиологии. Фрунзе, 1988. 238–240.

Mikichur N.I. Safronov I.D. Micro method of definitions of various forms of tocopherol to assess compensatory and pathological states of organism // *Problems of assessment and prediction of functional states of the organism in applied physiology*. Frunze, 1988. 238–240.

17. Wayner D.D.M. Radical-trapping antioxidants *in vitro* and *in vivo* // *Bioelectrochem. Bioenerg.* 1987. 1–3. 219–229.

18. Azzi A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles // *Progres. Lipid Res.* 2000. 39. 231–255.

## DISORDERS OF CYTOKINES BALANCE AND ACTIVITY OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES AT LATE GESTOSIS

Aleksandr Nikolaevich TRUNOV<sup>1,2</sup>, Oleg Grigorievich PEKAREV<sup>2</sup>, Olga Mikhailovna GORBENKO<sup>1</sup>, Alya Petrovna SHVAYUK<sup>1</sup>, Olga Olegovna OBUKHOVA<sup>1</sup>, Viktoriya Ivanovna SHUBINA<sup>3</sup>, Liliya Alekseevna TRUNOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center of Clinical and Experimental Medicine SB RAMS  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University of Roszdrav  
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

<sup>3</sup>Novosibirsk City Perinatal Center  
630089, Novosibirsk, Lezhen str., 32

80 women in the third trimester of pregnancy (60 women with the late gestosis of intermediate severity level and 20 pregnant women with physiological course of pregnancy) have been examined. High concentrations of proinflammatory cytokines IL-1, IL-6 and IL-8, acute phase proteins lactoferrin, malondialdehyde and indicators of endothelial dysfunction — the intercellular adhesion molecule vascular endothelial 1, against decrease antioxidant potential have been revealed in women with preeclampsia. The correlation analysis revealed the presence of relationships between indicators reflecting the activity of lipid peroxidation, proinflammatory cytokines and intercellular adhesion molecules of vascular endothelium 1. Specified leads to the conclusion about the interrelation between the inflammation development and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia.

**Key words:** preeclampsia, cytokines, lipid peroxidation, antioxidants, adhesion molecules.

**Trunov A.N.** — doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of immunology; professor of the chair for of pathophysiology, e-mail: trunov1963@yandex.ru

**Pekarev O.G.** — doctor of medical sciences, professor, head of the chair for obstetrics and gynecology, e-mail: ogpekarev@online.nsk.ru

**Gorbenko O.M.** — candidate of biological sciences, senior researcher

**Shvayuk A.P.** — candidate of biological sciences, senior researcher

**Obukhova O.O.** — doctor of medical sciences, senior researcher

**Shubina V.I.** — physician, e-mail: ogpekarev@online.nsk.ru

**Trunova L.A.** — doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, chief researcher