

Плацентарная и сывороточная продукция цитокинов и релаксина у беременных с сахарным диабетом

И. И. Крукиер, д. б. н., ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии¹

В. В. Авруцкая, д. м. н., доцент, гл. научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела¹

А. А. Григорьянц, ассистент кафедры акушерства и гинекологии²

А. С. Дегтярева, к. б. н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии¹

А. А. Никашина, к. б. н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии¹

А. В. Рожков, к. м. н., начальник поликлиники³

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

³ФКУЗ «Поликлиника № 1» ФТС России, г. Ростов-на-Дону

Placental and serum production of cytokines and relaxin in pregnant women with diabetes mellitus

I. I. Krukier, V. V. Avrutskaya, A. A. Grigoriants, A. S. Degtyarova, A. A. Nikashina, A. V. Rozhkov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; Stavropol State Medical University, Stavropol; Clinic No. 1 of the Federal Customs Service of Russia, Rostov-on-Don; Russia

Резюме

Целью работы явилось изучение продукции сывороточных и плацентарных цитокинов и релаксина у женщин с физиологической беременностью (45) и беременностью, осложненной сахарным диабетом (СД) первого типа (42). Материалом исследования служила плацента и сыворотка крови беременных, в которой определяли уровень цитокинов ФНО-α, ТГФ-β, ИЛ-1β и релаксина. Показано, что цитокинпродуцирующая функция плаценты играет важную роль в становлении органа, а системная продукция цитокинов и релаксина — в развитии синдрома эндотелиальной дисфункции. Ранняя диагностика осложнений у беременных с СД первого типа позволит своевременно начать этиопатогенетическую терапию и принять решение о способе родоразрешения.

Ключевые слова: физиологическая беременность, сахарный диабет первого типа, трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1β, релаксин, эндотелиальная дисфункция.

Summary

Objective of research was to study the production of serum and placental cytokines and relaxin in women with a physiological pregnancy (45) and complicated by type I diabetes mellitus (42). The research material was the placenta and serum of pregnant women, in which determined the level of cytokines TNF-α, TGF-β, IL-1β and relaxin. It has been shown that the cytokine-producing function of the placenta plays an important role in the development of that organ, and systemic production of cytokines and relaxin is of key importance in the development of endothelial dysfunction syndrome. Early diagnosis of complications in pregnant women with type 1 diabetes will make it possible to start etiopathogenetic therapy in a timely manner and makes it possible to perform adequate obstetric tactics of labor.

Key words: physiological pregnancy, diabetes mellitus type 1, transforming growth factor, tumor necrosis factor, interleukin-1β, relaxin.

Введение

Существенное место среди причин, осложняющих нормальное течение гестации и родов, занимают экстрагенитальные заболевания беременных, в том числе сахарный диабет (СД). Данное заболевание является крайне неблагоприятным как для матери, так и для плода, приводит к тяжелым акушерским осложнениям, связано с риском развития аномалий родовой деятельности. Регуляция родовой деятельности является одной из центральных проблем современного акушерства, и до сих пор не существует универсальных способов профилактики и лечения разнообразных форм ее аномалий. Нарушение родовой деятельности обычно сопровождается изменением маточно-плацентарного кровообращения, вызывает затяжное

течение родов, повышенную частоту акушерского травматизма, а главное — увеличивает риск перинатальной заболеваемости и смертности [1].

Частота аномалий родовой деятельности не имеет тенденции к снижению и колеблется от 7 до 33 % по отношению ко всем родам [2]. Причины возникновения данной акушерской патологии на современном этапе развития медицины, очевидно, следует искать на клеточном уровне. В ряде публикаций последних лет обсуждаются различные аспекты участия цитокинов в регуляции беременности и родов [3]. Известна роль цитокинов в межклеточных и межсистемных взаимодействиях, дифференцировке, функциональной активности клеток и других процессах. Продукция цитокинов, осуществляемая многими органами и тканями, может

изменяться при различных физиологических и патологических состояниях.

Значительная модификация цитокиновой сети имеет место в период гестации, в течение которого появляется новый орган — плацента, ответственная за пролонгирование беременности и развитие внутриутробного плода [4]. Синтез цитокинов в плаценте отличается чрезвычайным разнообразием, что, очевидно, обусловлено необходимостью выполнения ее многообразных функций в единой биологической системе «мать — плацента — плод». Известно также, что сократительная активность матки координируется сочетанным действием различных биоактивных веществ, как ингибиторов, так и активаторов, и обуславливает изменение контрактильной способности гладкомышечных клеток миометрия [5].

Целью работы явилось изучение продукции сывороточных и плацентарных цитокинов и релаксина у женщин с беременностью, осложненной сахарным диабетом первого типа.

Материал и методы

Были обследованы 87 беременных в возрасте 20–29 лет, составивших две группы — основную и контрольную. В основную вошли 42 женщины с СД первого типа, в контрольную — 45 женщин с неосложненным течением беременности и родов, завершившихся рождением здорового доношенного ребенка. Критерии включения в исследование: первая одноплодная беременность, возраст от 18 до 36 лет, физиологическое течение беременности (контрольная группа) или беременность, осложненная СД первого типа (основная группа). Критерии исключения: беременные с плодами, имеющими отклонения в развитии и наследственные или хромосомные заболевания, декомпенсированные формы экстрагенитальной и эндокринной патологии, в том числе манифестный СД.

Все пациентки основной группы проходили предгравидарную подготовку совместно с эндокринологом и акушером-гинекологом. Беременность наступала на фоне компенсации СД. Накануне родов (36–37 недель беременности) была проведена оценка состояния степени зрелости родовых путей, состояния плода с целью решения вопроса о методе родоразрешения. С этой целью проводились кардиотокографический (КТГ) контроль, доплерометрия сосудов СМА, пуповины плода. Оценка состояния родовых путей

проводилась по шкале Bishop. Роды велись под кардиомониторным контролем и контролем уровня гликемии.

Материалом для исследования служили сыворотка крови, а также ткань плацент, взятых сразу после родов при соблюдении холодового режима. В сыворотке крови и 10%-ных экстрактах плаценты, приготовленных на физиологическом растворе, определяли уровень ФНО- α , ИЛ-1 β и ТФР- β , используя иммуноферментные наборы R&D Systems (США), уровень релаксина определяли наборами фирмы Biosource (США). Все исследования проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica 5.1 (StatSoft, США). Для оценки статистической значимости использовали критерий Стьюдента (t-критерий) и непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют об изменениях плацентарной продукции изученных цитокинов (см. рис.) при беременности, осложненной СД первого типа.

Наибольшие изменения отмечались для ФНО- α и ТФР- β , их уровень увеличивался на 250 и 150 % ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с родами в срок при физиологической гестации. Существенно изменялся уровень ИЛ-1 β в плаценте, который, напротив, был снижен на 78 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными

величинами. Значительно увеличился и уровень релаксина — на 200 % ($p < 0,001$) относительно родов в срок при физиологической беременности.

Изменения содержания цитокинов в сыворотке крови у беременных, больных СД, носили аналогичный, но менее выраженный характер. Наибольшие отклонения наблюдались для ФНО- α — его уровень увеличился на 84 % ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля. Значительно, на 52 %, повышался и уровень ТФР- β ($p < 0,01$), и лишь содержание ИЛ-1 β после родов в сыворотке крови при СД снижалось на 45 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными величинами.

Модификация продукции цитокинов во время беременности может являться ответом на различные воздействия и, очевидно, выступает в роли регулятора процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза. Увеличенная в несколько раз при угрозе прерывания беременности продукция изученных цитокинов в сыворотке крови и околоплодных водах оказывает отрицательное воздействие на организм беременной и плод вплоть до критических состояний последнего [6].

Особый интерес для понимания механизмов развития аномалий родовой деятельности представляет динамика релаксина, содержание которого как в сыворотке крови, так и в плаценте было увеличено у беременных с СД первого типа в два и три раза соответственно. В цепи воздействий, осуществляемых релаксином, следует отметить блокирование им действия окситоцина на миометрий через механизм вовлечения G-белка [7]. Известно, что действие релаксина осуществляется через специфические рецепторы LGR 7 и LGR 8 и resultsруется повышением уровня цАМФ с последующим ингибированием активности миометрия [8].

Для развития и поддержания физиологической родовой деятельности необходим определенный баланс активаторов сократительной активности матки и релаксантов. Метаболические мишени воздействия цитокинов во время родов свидетельствуют о возможном влиянии их на различные функции эндотелия сосудов плаценты и матки посредством нарушения продукции основных ее компонентов. Следует

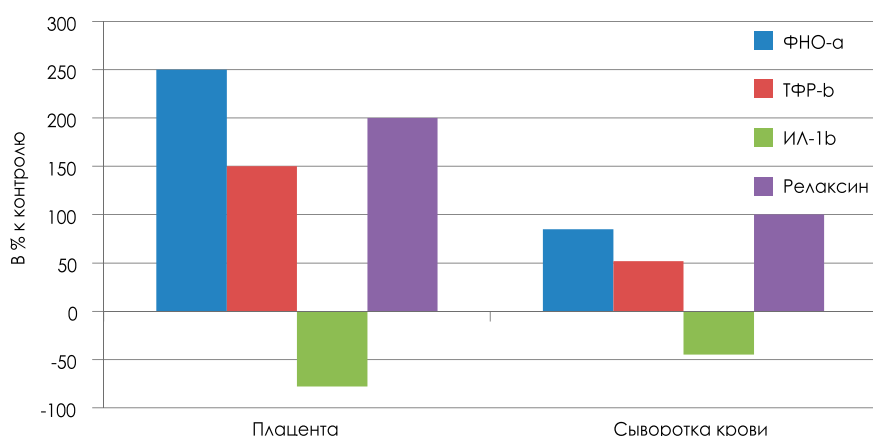


Рисунок. Изменение содержания цитокинов и релаксина (процент к контролю) в плаценте и сыворотке крови женщин при беременности, осложненной сахарным диабетом первого типа.

отметить, что действие провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , а также ТФР- β как на системном, так и на локальном уровне способствует развитию окислительного стресса [9], а также синдрома эндотелиальной дисфункции, лежащего в основе большинства осложнений беременности, в том числе и при СД [10].

Учитывая полученные результаты, с целью профилактики акушерских осложнений у больных СД первого типа можно рассмотреть применение лекарственного препарата натурального происхождения, представителя семейства гликозаминогликанов — сулодексида (Вессел Дуэ Ф®) [11]. Сулодексид обладает высокой тропностью к эндотелию и обеспечивает антикоагулянтное действие в зоне формирующегося тромба, что является его преимуществом по сравнению с системным действием низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на внутрисосудистое свертывание [12]. Способность сулодексида повышать отрицательный заряд и антиагрегационную активность эндотелиальных клеток увеличивает резистентность последних к воздействию гомоцистеина, медиаторов воспаления, цитокинов и лейкоцитарных протеаз и ингибирует адгезию тромбоцитов и лейкоцитов в случае повреждения эндотелия [13, 14]. Протекция эндотелия осуществляется независимо от антитромботических влияний с помощью восстановления поврежденного гликокаликса и внутриклеточного матрикса, а также антипролиферативного, противовоспалительного, антиоксидантного, антипротеолитического и антиишемического эффектов [15, 16].

Положительное воздействие сулодексида на гликокаликс было продемонстрировано на экспериментальной модели сахарного диабета, и на этом основании сулодексид считается одним из главных средств ангиопротекции у больных СД, доказавшим эффективность в клинической практике [32–34]. Прием препарата беременными с СД первого типа приводил к снижению повышенной агрегационной функции тромбоцитов, уменьшению уровней маркеров эндотелиальной дисфункции, в том числе фактора Виллебранда

и числа циркулирующих эндотелиоцитов. В сравнительных исследованиях также было отмечено, что у женщин с СД первого типа сулодексид эффективнее уменьшал проявления и тяжесть преэклампсии, чем НМГ, что можно объяснить подавлением свертывающей способности крови в основном по внешнему эндотелийзависимому пути, тогда как НМГ снижают свертывающую способность крови преимущественно по внутреннему пути.

Широкий спектр биологических эффектов на различные звенья системы гемостаза при отсутствии риска кровотечений определяет возможность назначения препарата без контроля за параметрами свертывания крови [15]. Использование сулодексида на этапе прегравидарной подготовки и во II–III триместрах беременности может существенно улучшить акушерские и перинатальные исходы.

В отношении профилактики аномалий родовой деятельности представляет интерес планирование ведения родов с использованием окситоцина. Выявленная нами повышенная продукция релаксина у женщин основной группы, по-видимому, способна блокировать действие эндогенного окситоцина, необходимого для развития родовой деятельности. Следовательно, своевременное введение лекарственного препарата окситоцина, используемого для стимуляции родов, может обеспечить завершение родов у женщин данной группы через естественные родовые пути.

Таким образом, длительное воздействие повреждающих факторов, ассоциированных с сахарным диабетом первого типа, приводит к угнетению, дезорганизации основных функций и в дальнейшем к развитию необратимых процессов в плаценте, что в свою очередь становится причиной гестационных осложнений и серьезно нарушает развитие и состояние плода. Понимание патогенетических основ формирования осложнений беременности у больных сахарным диабетом позволит найти пути преодоления данной проблемы, являющейся одной из основных причин перинатальной и детской заболеваемости и смертности.

Список литературы

1. Савельева Г. М., Курцер М. А., Караганова Е. Я. и соавт. Ведение физиологических и осложненных родов. Акушерство и гинекология. 2011; 3: 4–10.
2. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала *Status Praesens*, 2011; 688 с.
3. Сельков С., Павлов О. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59 (1): 122–130.
4. Погорелова Т. Н., Линде В. А. и соавт. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологической протекающей и осложненной беременности. СПб. Гиппократ. 2012.
5. Hutching G, Williams O, Cretoiu D, et al. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. *J Cell Moll Med*. 2009; 174: 73–77.
6. Крукиер И. И., Авруцкая В. В., Ерджанян А. А., Рожков А. В., Никашина А. А. Динамика цитокиновой продукции сыворотки крови и околоплодных вод при угрозе прерывания беременности. Российский иммунологический журнал. 2019; 13 (2): 347–349.
7. Chen B, Wen Y, Yu X. Relaxin increases elastase activity and protease inhibitors in smooth muscle cells from the myometrium compared with cells from leiomyomas. *Fertil Steril*. 2009; 91(4): 1351–1354.
8. Vodstrcil L, Shynlova O, Verlander J, et al. Decreased expression of the rat myometrial relaxin receptor (RXFP1) in late pregnancy is partially mediated by the presence of the conceptus. *Biol Reprod*. 2010; 83 (5): 818–824.
9. Доброхотова Ю. Э., Иванова Т. А., Гуляева Н. В., Онуфриев М. В., Джобова Э. М., Гехт А. Б. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 8 (6): 33–36.
10. Крукиер И. И., Авруцкая В. В., Смолянинов Г. В., Григорянц А. А., Ерджанян А. А., Дегтярева А. С., Никашина А. А. Динамика цитокинов в сыворотке крови и плаценте у беременных с сахарным диабетом. Таврический медико-биологический вестник. 2017; 20(2): 63–67.
11. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014; 33 (3): 229–235.
12. Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014; 33 (3): 243–254.
13. Karthikeyan VJ, Lip GY. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front Biosci. (Elite Ed)*. 2011; 1 (3): 1100–1108.
14. LaMarca B. Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. *Minerva Ginecol* 2012; 64 (4): 309–320.
15. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 8: 49–65.
16. Gabryel B, Jarzabek K, Machnik G, et al. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc. Res* 2015; 103: 26–35.
17. Li T, Liu X, Zhao Z, et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget* 2017; 8 (53): 91350–91361.
18. Eskens BJM, Vink H, VanTeeffelen. Improvement of Insulin Resistance in Diet-Induced Obese Mice by Sulodexide, an Endothelial Glycocalyx Mimetic. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 2 (2): 1027.
19. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53 (12): 2646–2655.

Для цитирования. Крукиер И. И., Авруцкая В. В., Григорянц А. А., Дегтярева А. С., Никашина А. А., Рожков А. В. Плацентарная и сывороточная продукция цитокинов и релаксина у беременных с сахарным диабетом // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 3. — № 25 (400). — С. 43–45.