

Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии

Д.м.н. В.И. ШЕРБАКОВ^{1*}, д.м.н., проф. И.М. ПОЗДНЯКОВ^{2,3}, А.В. ШИРИНСКАЯ³, М.В. ВОЛКОВ⁴

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (врио дир. — акад. РАН, проф. М.И. Воевода), Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин), Новосибирск, Россия;

³ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» (главврач — д.м.н. И.М. Поздняков), Новосибирск, Россия;

⁴ГБУЗ НСО «Клинический родильный дом №6» (главврач — И.В. Геворкян); Новосибирск, Россия

Цель исследования — изучить содержание в сыворотке крови у беременных провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимого рецептора ИЛ-6, интерлейкина-8 (ИЛ-8), лептина, лактоферрина и их роли в развитии угрозы преждевременных родов и преэклампсии (ПЭ).

Материал и методы. Обследованы 180 беременных (у всех беременность в III триместре), которые были разделены на три группы: 1-я группа — 84 пациентки с угрозой преждевременных родов, 2-я группа — 48 беременных с преэклампсией, в 3-ю группу включены 48 беременных с нормально протекающей беременностью. В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли уровни ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-6, ИЛ-8, лептина, лактоферрина.

Результаты. Показано, что при ПЭ уровень ИЛ-6 был повышен, а при угрозе преждевременных родов он оставался на прежнем уровне, при угрозе преждевременных родов содержание растворимого рецептора ИЛ-6 было снижено, в то время как при ПЭ имела только тенденция к его снижению. Уровень лактоферрина при угрозе преждевременных родов был повышен, а при ПЭ повышен значительно больше. Содержание лептина при угрозе преждевременных родов было увеличено, при ПЭ этот показатель превышал его значение в контрольной группе в 3 раза. Уровень ИЛ-8 был повышен при угрозе преждевременных родов и еще больше — при ПЭ. Установлено, что «стерильное» воспаление при ПЭ имеет более выраженный системный характер — более высокие уровни провоспалительных цитокинов. При угрозе преждевременных родов повышение концентрации лептина можно связать как с гипоксией в миометрии, так и с воспалительной реакцией при гипоксии на фоне сокращения матки.

Заключение. На основе полученных результатов можно сделать вывод, что лактоферрин и классические показатели «стерильного» воспаления — провоспалительные цитокины, а также энергетический регулятор лептин участвуют в патогенезе развития преэклампсии и угрозы преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, преэклампсия, транссигнальная система, растворимый рецептор ИЛ-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шербаков В.И. — д.м.н.; e-mail: Scherbakov_VI@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0261-970X>

Поздняков И.М. — д.м.н., проф.; e-mail: Pozdnyakovivan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7942-9579>

Ширинская А.В. — акушер-гинеколог; e-mail: anncharm2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2470-7882>

Волков М.В. — акушер-гинеколог; e-mail: michaelis67@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8811-4042>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шербаков В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):15-21. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202002115>

Role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of preterm birth and preeclampsia

V.I. SCHERBAKOV¹, I.M. POZDNYAKOV^{2,3}, A.V. SHIRINSKAYA³, M.V. VOLKOV⁴

¹Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Novosibirsk City Clinical Perinatal Center, Novosibirsk, Russia;

⁴Clinical Maternity Hospital No 6, Novosibirsk, Russia

Aim: Study of the blood serum content of pro-inflammatory cytokines (interleukin-6 (IL-6), soluble receptor of IL-6, interleukin-8 (IL-8), leptin, lactoferrin) during pregnancy and their role in the development of the threat of premature birth and preeclampsia (PE).

Materials and methods. 180 pregnant women were examined, which were divided into 3 groups: Group 1 — 84 patients with threatened preterm labor, group 2 — 48 pregnant women with preeclampsia. Group 3 included 48 pregnant women with a normal pregnancy in the third trimester. Serum levels of IL-6, soluble receptor IL-6, IL-8, leptin, lactoferrin were determined using enzyme-linked immunosorbent assay method.

Results. It was demonstrated in patients with preeclampsia, the level of IL-6 was increased, and in cases of threatened premature labor it remained at the same level; in women with threatened premature labor, level of the soluble IL-6 receptor was lowered,

while in the preeclampsia patients, there was only a tendency to its decrease. The level of lactoferrin was increased in women with threatened premature labor, and it was increased in patients with preeclampsia significantly more. The level of leptin in women with threatened premature labor was elevated; in patients with preeclampsia, this index exceeded its value in the control group by 3 times. The level of IL-8 in women with threatened premature labor was elevated and was even higher in preeclampsia patients. It was established that «sterile» inflammation in PE has a more pronounced systemic nature — there are higher levels of pro-inflammatory cytokines. In cases of threatened premature labor, an increase in the concentration of leptin may be associated both with hypoxia in the myometrium and with the hypoxic inflammatory reaction caused by uterus contraction.

Conclusion. Based on the results obtained, we conclude that lactoferrin and the classic indicators of “sterile” inflammation — pro-inflammatory cytokines, as well as the energy regulator leptin, are involved in the pathogenesis of the development of preeclampsia and the threatened premature labor

Keywords: *threatened premature labor, preeclampsia, transsignal system, soluble receptor of IL-6.*

ABOUT THE AUTHORS:

Shcherbakov V.I. — e-mail: Scherbakov_VI@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0261-970X>

Pozdnyakov I.M. — e-mail: Pozdnyakovivan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7942-9579>

Shirinskaya A.V. — e-mail: anncharm2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2470-7882>

Volkov M.V. — e-mail: michaelis67@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8811-4042>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shcherbakov VI, Pozdnyakov IM, Shirinskaya AV, Volkov MV. Role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of preterm birth and preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2020;20(2):15-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20202002115>

Изучение проблемы преждевременных родов, осложняющих примерно 10% родов [1], является во многом не только приоритетным направлением современного акушерства, но и имеет большое социально-экономическое значение. Несмотря на проводимое лечение, их уровень продолжает увеличиваться во всем мире [2], что ведет к увеличению числа недоношенных детей и более раннему появлению целого спектра заболеваний в их последующей жизни. Становится понятно, что такие заболевания, как ожирение, преэклампсия, артериальная гипертензия и многие другие напрямую связаны с преждевременными родами [3]. Это так называемое нарушенное программируемое развитие плода [4], в основе которого лежит отклонение от нормального вектора развития, обусловленное той или иной патологией. Полиэтиологичность и, соответственно, различия в патогенезе обуславливают сложности как в создании единой классификации, так и в разработке адекватных методов диагностики, лечения и профилактики преждевременных родов.

Одной из важнейших причин индукции преждевременных родов является инфекционное или «стерильное» воспаление. Причем оказалось, что значимость последнего более высока, чем воспаления, вызванного инфекцией [5]. Выяснилось, что это во многом обусловлено активацией толл-подобных рецепторов (ТПР), для которых не важно, экзогенный это лиганд или эндогенный. Нам известно, что стимуляция ТПР-4 ведет к усилению синтеза цитокинов и сокращению миометрия, в то время как активация ТПР-2 — к апоптозу клеток трофобласта и возможному разрыву плодных мембран [6]. Воспалительный процесс перед родами зарегистрирован не только в миометрии, но и в амнионе, хорионе, децидуальной оболочке [7].

Важную роль в индукции и поддержании воспаления на уровне плаценты, плодных оболочек, миометрия играют такие вещества, обеспечивающие энергетический баланс и обладающие иммуностимулирующей активностью, как лептин. Открытие способности лептина угнетать сокращение матки *in vitro* [8], а также некоторых механизмов,

за счет которых осуществляется это действие, — стимуляции синтеза коллагена и ингибирования матриксных металлопротеиназ-2, 9 [9], позволяет предполагать, что этот эффект может проследиваться и *in vivo* при угрозе преждевременных родов. Угроза преждевременных родов является ключевым моментом, во время которого решается вопрос: либо будет пролонгация беременности, либо произойдут преждевременные роды. Поэтому выяснение механизмов, способствующих развитию того или иного варианта, возможно, составляет центральную проблему этой патологии.

Роль преэклампсии (ПЭ) в индукции преждевременных родов составляет около 15% [10]. Известно, что необходимым компонентом и ПЭ, и угрозы преждевременных родов, а также спонтанных родов является «стерильное» воспаление [5].

Поэтому сравнение условий, способствующих развитию преждевременных родов и ПЭ, позволит вычленить особенности их индукции и более правильно оценить их механизм развития.

Цель исследования — изучение содержания в сыворотке крови беременных провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимого рецептора ИЛ-6, интерлейкина-8 (ИЛ-8), лептина, лактоферрина и их роли в развитии угрозы преждевременных родов и ПЭ.

Материал и методы

На базе Новосибирского городского перинатального центра обследованы 180 беременных, которые были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 84 беременные с угрозой преждевременных родов в возрасте $26,5 \pm 0,47$ года, среди них первородящие — 16%. Все женщины были со sporадической угрозой преждевременных родов, основным признаком которой является сокращающийся миометрий. У всех пациенток не было признаков инфекционной этиологии преждевременных родов. Во 2-ю группу вошли 48 пациенток с ПЭ средней степени тяжести и тяжелой в возрасте $30 \pm 2,1$ года, из них первородящие — 19%.

В контрольную — 3-ю группу ($n=48$) — включены пациентки с нормально протекающей беременностью. Все беременные обследованы в III триместре беременности. Обследование женщин проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное письменное согласие на обследование. Выполнение работы было одобрено локальным этическим комитетом. Содержание лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови определяли с помощью наборов Leptin ELISA Kit Diagnostics Biochem Canada Inc. («Вектор Бест», Новосибирск), соответственно по инструкции производителя, интерлейкина-6 с помощью наборов «Вектор Бест» (Новосибирск). Растворимый рецептор ИЛ-6 определяли с помощью набора human sIL-6R platinum ELISA e Bioscience (Австрия).

Для определения лактоферрина использовали набор «Вектор Бест» (Новосибирск). Чувствительность наборов составляла 0,5, 2, 0,5, 0,01 и 20 нг/мл соответственно.

Одновременно выполняли общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, определялись биохимические показатели (общий белок сыворотки крови, общий билирубин, мочевины, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, глюкоза крови), проводили ультразвуковое и доплерометрическое исследования. Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна—Уитни, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

У беременных контрольной группы уровень ИЛ-6 в сыворотке был около 2 пг/мл (рис. 1). При угрозе преждевременных родов его уровень был примерно таким же. При ПЭ отмечалось повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6. Наиболее вероятной причиной повышения содержания ИЛ-6 при ПЭ является активация иммунной системы, а также эндотелиальных клеток сосудов. При угрозе преждевременных родов происходит локальная активация иммунной системы *in utero*, которая не дает значительного повышения уровня этого цитокина в сыворотке крови. Степень воспалительной реакции, если ориентироваться на содержание ИЛ-6, при ПЭ выше, чем при угрозе преждевременных родов. Это свидетельствует в пользу того, что не всякое воспаление *in utero* индуцирует преждевременные роды.

Уровень растворимого рецептора ИЛ-6 при угрозе преждевременных родов был снижен, в то время как при ПЭ имелась только тенденция к его снижению. Другими словами, при угрозе преждевременных родов и при ПЭ эти показатели имели разные характеристики (см. рис. 1). Растворимый рецептор ИЛ-6 является частью трансигнальной системы ИЛ-6 [11], и, как показывают наши данные, эта система вовлечена в патогенез обоих осложнений беременности, однако имеет специфику в зависимости от патологии. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 не изменен, а растворимого рецептора ИЛ-6 снижен при угрозе преждевременных родов и, наоборот, уровень ИЛ-6 повышен, а уровень его растворимого рецептора не изменен при ПЭ. Все это можно объяснить степенью воспаления, которая выше при ПЭ.

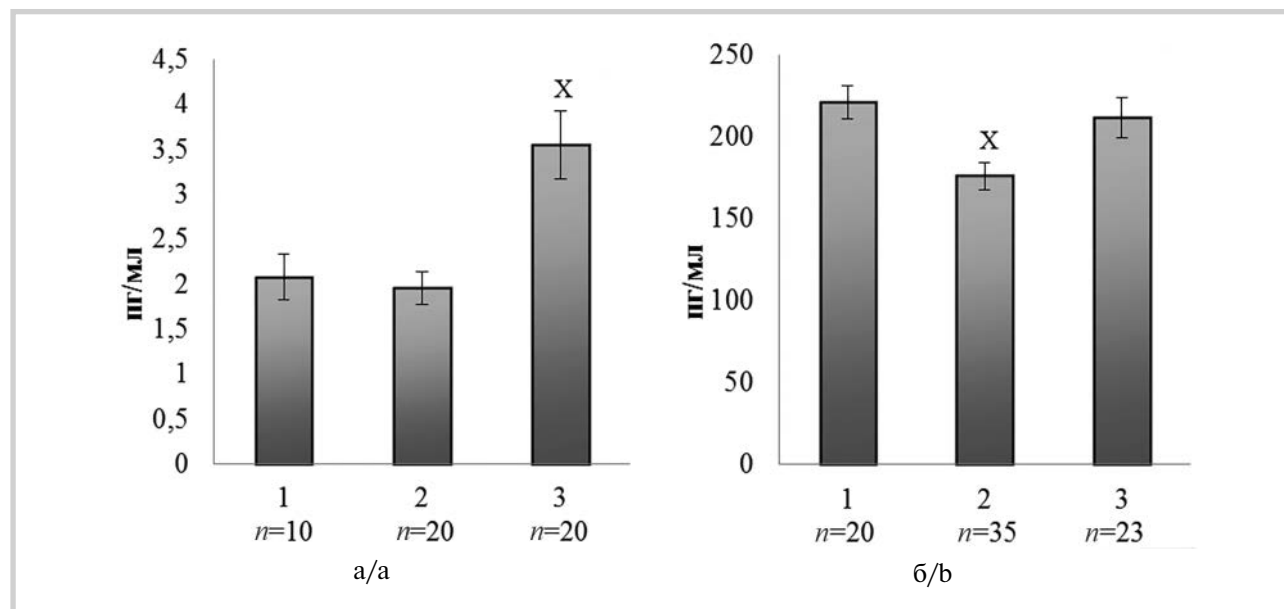


Рис. 1. Уровень ИЛ-6 (а) и его растворимого рецептора (б) в сыворотке крови у пациенток обследованных групп. 1 — контрольная группа (3-я); 2 — 1-я группа (угроза преждевременных родов); 3 — 2-я группа (преэклампсия). * — различие показателей с таковыми контрольной группы достоверно ($p < 0,05$).

Fig. 1. Level of IL-6 (a) and its soluble receptor (b) in blood serum in patients of the examined groups. 1 — control group (№3); 2 — 1st group (threatened premature labor); 3 — 2nd group (preeclampsia). * — the difference in the parameters is significant compared with the control group ($p < 0.05$).

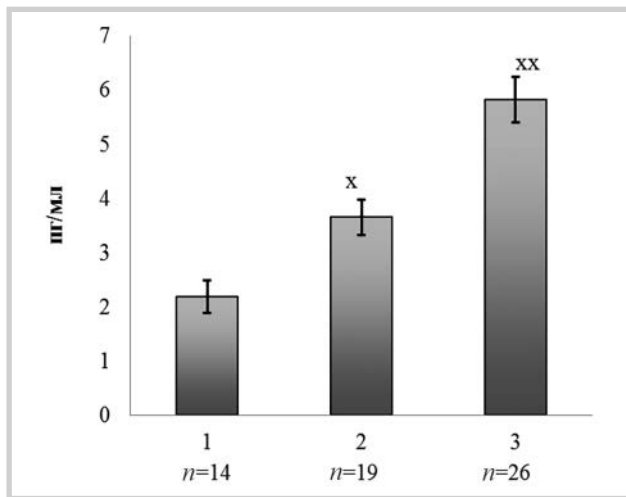


Рис. 2. Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови беременных обследованных групп.

1 — контрольная группа (3-я); 2 — 1-я группа (угроза преждевременных родов); 3 — 2-я группа (преэклампсия). Здесь и на рис. 3, 4 различие показателей достоверно по сравнению с таковыми контрольной группы: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Fig. 2. Level of IL-8 in the blood serum of examined pregnant women.

1 — control group (№3); 2 — 1st group (threatened premature labor); 3 — 2nd group (preeclampsia). Here and in fig. 3, 4, the difference in the parameters is significant compared with the control group: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Уровень ИЛ-8 повышен при угрозе преждевременных родов и еще больше при ПЭ (рис. 2). ИЛ-8 является хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов.

Концентрация лактоферрина у беременных контрольной группы была около 1000 нг/мл. У беременных 1-й группы (угроза преждевременных родов) уровень лактоферрина был повышен по сравнению с таковым в контрольной группе (рис. 3), при ПЭ уровень лактоферрина был еще более повышен по сравнению с таковым в контрольной группе, что указывает на более низкую степень воспалительной реакции при угрозе преждевременных родов, чем при ПЭ. Индивидуальные показатели при ПЭ были очень гетерогенными, а также были более высокими, чем при угрозе преждевременных родов. Создается впечатление, что при тяжелых формах ПЭ организм тормозит функциональную активность нейтрофилов, синтезирующих лактоферрин. В противном случае это грозит неконтролируемым повреждением тканей активированными нейтрофилами. Возможно, что при угрозе преждевременных родов также идет торможение функциональной активности нейтрофилов, из-за чего воспаление протекает субклинически. Такой же вывод об ограничении сверхактивности нейтрофилов высказывают исследователи [12], показавшие, что нейтрофилы, стимулированные лактоферрином, супрессируют синтез T1 цитокина — интерферона-гамма, но усиливают продукцию T2 цитокина — интерлейкина-10, ключевого противовоспалительного цитокина при беременности. Значимость полученных данных может быть расценена и в совершенно ином плане в связи с открытием того, что эндометрий человека способен синтезировать лактоферрин [13]. Лактоферрин способен связывать железо, блокируя генерацию гидроксильного радикала, тем самым защищая клетки от повреждения. С этих позиций, регистрируемых нами, повышение

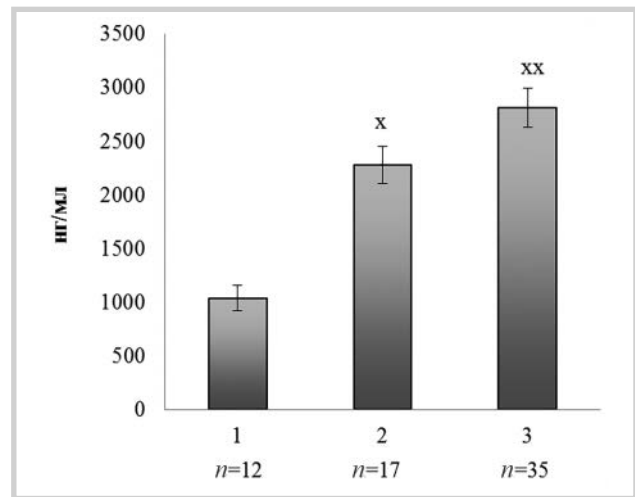


Рис. 3. Уровень лактоферрина в сыворотке крови в контрольной группе при угрозе преждевременных родов и преэклампсии.

1 — контрольная группа (3-я); 2 — 1-я группа (угроза преждевременных родов); 3 — 2-я группа (преэклампсия).

Fig. 3. Level of lactoferrin in the blood serum in the control group, threatened premature labor group and preeclampsia group.

1 — control group (№3); 2 — 1st group (threatened premature labor); 3 — 2nd group (preeclampsia).

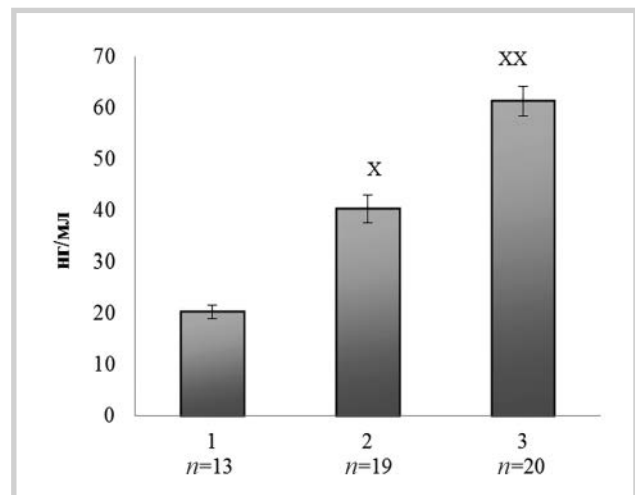


Рис. 4. Уровень лептина у пациенток обследованных групп.

1 — контрольная группа (3-я); 2 — 1-я группа (угроза преждевременных родов); 3 — 2-я группа (преэклампсия).

Fig. 4. Level of leptin in the patients of examined groups.

1 — control group (№3); 2 — 1st group (threatened premature labor); 3 — 2nd group (preeclampsia).

уровня лактоферрина при различных моделях воспаления, с одной стороны, несет защитную роль, с другой стороны, может переориентировать работу эндометрия, что приведет непосредственно к угрозе прогрессирования беременности. Вопрос в такой плоскости пока никто не ставил, но будущие работы могут показать обоснованность такого положения. Результаты исследования лактоферрина совпадают с полученными нами данными исследования ИЛ-8 как фактора, активирующего нейтрофилы. Здесь следу-

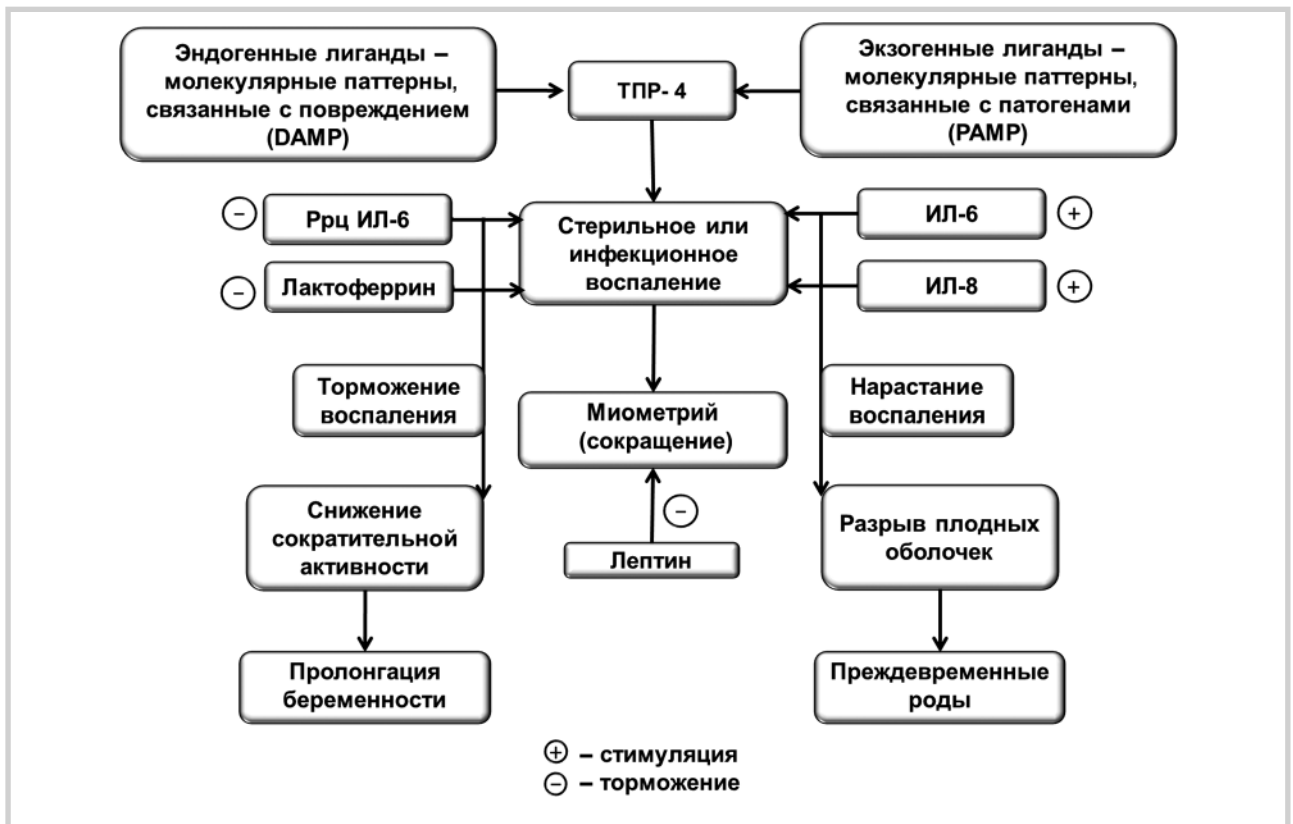


Рис. 5. Возможная модель индукции сокращения миометрия при угрозе преждевременных родов.

Ррц — растворимый рецептор.

Fig. 5. A possible model for the induction of myometrium contraction in threatened premature labor.

Ррц — soluble receptor.

ет отметить одно важное обстоятельство. В норме плацента дезактивирует протекающие мимо нейтрофилы, а при ПЭ эта плацентарная функция блокируется. При угрозе преждевременных родов возможен сценарий, когда плацента останавливает дальнейшую активацию нейтрофилов, в противном случае дело заканчивается разрывом плодных оболочек и преждевременными родами.

При угрозе преждевременных родов уровень лептина был повышен в 2 раза по сравнению с таковым в контрольной группе (рис. 4), при ПЭ этот показатель превышал показатель контрольной группы в 3 раза.

Сравнительный анализ выявил индивидуальное различие исследуемых показателей у пациенток 1-й и 2-й групп, несмотря на наличие общего компонента — воспаления. Во-первых, становится очевидным, что воспаление при ПЭ имеет более выраженный системный характер — более высокие уровни провоспалительных цитокинов. Во-вторых, повышение концентрации лептина при ПЭ трактуется как результат гипоксии плаценты. Однако при угрозе преждевременных родов на фоне умеренно сокращающегося миометрия повышение концентрации лептина можно связать как с гипоксией в миометрии, так и с воспалительной реакцией при гипоксии, так как лептин действует как провоспалительный цитокин. Можно предположить, что лептин работает как ангиогенный фактор [14] или как фактор, угнетающий сокращение миометрия. В этом случае не совсем понятно, как сочетаются два таких его свойства — действие провоспалительного

цитокина и ингибирование сокращения миометрия, так как общеизвестно, что именно вещества с провоспалительной активностью стимулируют сокращения миометрия? Заметим, что в данном контексте лептин реализует не провоспалительную, а иную функцию, которая диктуется запросом патологического процесса.

Значение повышения уровня лептина при угрозе преждевременных родов и ПЭ с позиций репродуктивной иммунологии может состоять в том, что лептин усиливает HLA-G-экспрессию в плацентарном трофобласте [15]. Повышение экспрессии HLA-G является одной из главных иммуносупрессивных стратегий, используемых клетками трофобласта. Если допустить, что этот иммуносупрессивный механизм способен подавить воспаление, то угроза прерывания беременности не переходит в преждевременные роды.

Интересно и то, что лептин часто трактуется как фактор, повышающий артериальное давление (АД). Однако при угрозе преждевременных родов на фоне повышения уровня лептина АД было нормальным. Это свидетельствует в пользу того, что для повышения АД нужны еще дополнительные факторы, которые в комплексе способны его повысить. Особенности повышения или понижения уровня того или иного цитокина обуславливают различную патологию у матери и плода. Например, значительное повышение концентрации лептина может индуцировать макросомию, в то время как резкое повышение содержания ИЛ-6 может привести к аутизму.

Принципиально новым в данной схеме (рис. 5) является то, что ТПР-4, открытый на миометрии, способен реагировать как на экзогенные лиганды — молекулярные паттерны, связанные с патогенными агентами, — РАМР (pathogen associated molecular pattern), так и на эндогенные лиганды — молекулярные паттерны, связанные с повреждением — DAMP (damage associated molecular pattern).

Таким образом, рассматривая беременность с позиций низкоуровневого воспаления, можно видеть, как при изменении иммунной системы беременной при ПЭ, угрозе преждевременных родов изменяется течение беременности при разных уровнях лептина, ИЛ-6 и его растворимого рецептора, что является в то же время звеном патогенеза. Наши данные показывают, что в механизме развития угрозы преждевременных родов задействованы как внутриматочные, так и внематочные факторы. Значимость и функциональная роль исследованных факторов при этих осложнениях беременности может быть различной. Например, лептин при ПЭ, где ангиогенез нарушен, может выступать в качестве ангиогенного фактора, в то время как при угрозе недонашивания беременности более важна его энергетическая функция. Конечные эффекты также различаются. При повышенном уровне лептина в условиях угрозы преждевременных родов наблюдаются сокращения миометрия, в то время как при ПЭ повышенная активность миометрия отсутствует. Объяснить эту разницу с позиций воспаления трудно, так как оно имеется при обеих моделях.

Ключевой вопрос, вытекающий из темы нашего исследования и анализа данных литературы, можно сформулировать следующим образом: почему разные лиганды, действующие через один и тот же толл-подобный рецептор-4, могут индуцировать различные осложнения при беременности? Например, высокомолекулярный белок 1 (high mobility group box 1) HMGB1 — эндогенный лиганд ТПР-4 при введении в околоплодные воды вызывает спонтанные преждевременные роды [16]. В то же время липополисахарид (ЛПС) — экзогенный лиганд ТПР-4, введенный в ранний период беременности, вызывает преэклампсиоподобный синдром (экспериментальная модель ПЭ) [17].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Скрипченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов. *Проблемы репродукции*. 2014;20:4:11-14. Skripchenko YuP, Baranov II, Tokova ZZ. Premature birth statistics. *Problemy reprodukcii*. 2014;20:4:11-14. (In Russ.).
- Sykes L, Macintyre DA, Teoh TG, Bennet PR. Anti-inflammatory prostaglandins for the prevention of preterm labor. *Reprod*. 2014; 148:2:29-40. <https://doi.org/10.1530/rep-13-0587>
- Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;5:8-14. Shcherbakov VI, Ryabichenko TI, Skosyreva GA, Trunov AN. Mechanisms of fetal programming of obesity in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013;5:8-14. (In Russ.).
- Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Phys Rev*. 2016;96:4:1509-1565. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2015>
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzemieski SJ, Chaeamsaithong P, Gotsch F, Dong Z, Ahmed AI. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72:5:458-474. <https://doi.org/10.1111/aji.12296>
- Yossef RE, Ledingham MA, Bollapragada SS, Gorman N, Jordan F, Young A, Norman JE. The role of toll-like receptor (TLR-2 and 4) and triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) in human term and preterm labor. *Reprod Sci*. 2009;16:9:843-856. <https://doi.org/10.1177/1933719109336621>
- Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Локальное воспаление как компонент срочных самопроизвольных родов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;3:13-19. Shcherbakov VI, Ryabichenko TI, Skosyreva GA, Trunov AN. Local inflammation as a component of urgent spontaneous labor. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2018;3:13-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush201818313-19>
- Moynihan AT, Hehir MP, Morrison JJ. Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195:2:S504-509. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.01.106>

Заключение

Таким образом, анализ течения беременности, осложненной различной патологией, с позиции одних и тех же показателей выявляет общность и специфику их реагирования. Для практического акушерства это означает, что в результате дальнейших исследований должны появиться новые комплексные методы диагностики преждевременных родов и преэклампсии, в основе которых лежит оценка «стерильного» воспаления, и новые методы лечения.

Угроза преждевременных родов сопровождается воспалением средней степени интенсивности. В таком воспалении участвует ИЛ-6-транссигнальная система.

При различных осложнениях беременности одни и те же цитокины могут нести различную функциональную нагрузку.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.М. Поздняков, В.И. Щербаков;

Сбор и обработка материала — М.В. Волков, А.В. Ширинская;

Статистическая обработка материала — М.В. Волков, А.В. Ширинская;

Написание текста — В.И. Щербаков, И.М. Поздняков;

Редактирование — И.М. Поздняков, В.И. Щербаков.

Participation of authors:

Concept and design of the study — I.M. Pozdnyakov, V.I. Shcherbakov;

Data collection and processing — M.V. Volkov, A.V. Shirinskaya;

Statistical of the data text writing — M.V. Volkov, A.V. Shirinskaya;

Text writing — V.I. Shcherbakov, I.M. Pozdnyakov;

Editing — I.M. Pozdnyakov, V.I. Shcherbakov.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors declare lack of the conflicts of interests.

9. Wendremaire M, Mourtialon P, Goirand F, Lirusse F, Barrichon M, Hadi T, Carrido C, Le Ray J, Dumas M, Sagot P, Barron M. Effects of leptin on lipopolysaccharide-induced remodeling in an vitro model of human myometrial inflammation. *Biol Reprod.* 2013;88:2:S55-60. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.104844>
10. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Профилактика преждевременных родов. *Российский медицинский журнал.* 2014;1:3-7. Serov VN, Sukhorukova OI. Prevention of premature birth. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* 2014;1:3-7. (In Russ.).
11. Lee SY, Buhimschi IA, Dulay AT, Ali UA, Zhao G, Abdel-Razeg SS, Bahtija MO, Thung SF, Funai EF, Buhimschi CS. IL-6 trans-signaling system in intraamniotic inflammation, preterm birth, and preterm premature rupture of the membranes. *J Immunol.* 2011;186:5:3226-3236. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003587>
12. Shynlova O, Lee YH, Srikhajon K, Lye AJ. Physiology uterine inflammation and labor onset; integration of endocrine and mechanical signals. *Reprod Sci.* 2013;20:2:154-167. <https://doi.org/10.1177/1933719112446084>
13. Teng CT, Gladwell W, Beard C, Walmer D, Teng CS, Brenner R. Lactoferrin gene express, on is estrogen responsive in human and rhesus munkey endometrium. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:1:58-67. <https://doi.org/10.1093/molehr/8.1.58>
14. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetroulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science.* 1998;281:1683-1686. <https://doi.org/10.1126/science.281.5383.1683>
15. Barrientos G, Toro A, Moschansky P, Cohen M, Garsia MG, Maskin B, Sanches-Margalet V, Blois SM, Varone CL. Leptin promotes HLA-G expression on placental trophoblasts via the MEK/Erk PI3K signaling pathways. *Placenta.* 2015;36:6:419-426. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.01.006>
16. Gomez-Lopez N, Romero R, Plasyo O, Panaitescu B, Furcron AE, Miller D, Ronmayah T, Flom E, Hassan SS. Intra-amniotic administration of HMGB1 induces spontaneous preterm labor and birth. *Amer J Reprod Immunol.* 2016;75:1:3-7. <https://doi.org/10.1111/aji.12443>
17. Li ZN, Wang LL, Liu H, Muyayalo KP, Huang XB, Liao AN. Galectin-9 alleviates LPS-induced preeclampsia — like impairment in rats via switching decidual macrophage polarization to M2 subtype. *Front Immunol.* 2018;9:3142. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03142>

Поступила 26.09.18

Received 26.09.18

Принята к печати 20.12.19

Accepted 20.12.19