На правах рукописи

МИЛЕЕВА Полина Леонидовна

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КЛЕТОК МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО РЯДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Бойко Елена Львовна**

доктор медицинских наук, профессор **Сотникова Наталья Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Шалина Раиса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор.

Кан Наталья Енкыновна – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Акционерного общества "Европейский Медицинский Центр".

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России (www.niimid.ru).

Автореферат разослан «____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент **Панова Ирина Александровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Задержка роста плода (ЗРП) занимает важное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, являясь одной из важнейших проблем современного акушерства. ЗРП, по данным отечественных авторов, встречается с частотой от 5 до 22% среди доношенных новорожденных, от 18 до 24% - у недоношенных детей (Айламазян Э. К. и др., 2015; Дегтярева Е.А. и др. 2018; C. L. Nevin et al., 2018). При формировании ЗРП происходят многочисленные изменения в организме ребенка, являющиеся причиной нарушений его физического и умственного развития на протяжении первых лет жизни, а также повышенной соматической и инфекционной заболеваемости (Стрижаков А.Н. и др. 2015; Макаров И.О. и др. 2016; Ажибеков С.А. и др. 2016; Серов, В.Н., 2017, Шалина Р.И., 2017; Радзинский В.Е., 2017; Кан Н.Е. и др.,2019; C. L. Nevin et al., 2018; K. J. Ye et al., 2018). По достижении школьного возраста у детей, рожденных с ЗРП, сохраняются отклонения в неврологическом статусе, выраженность патологии ЦНС коррелирует со степенью ЗРП и выраженностью признаков внутриутробного страдания плода (Иванов Д.О. и др. 2017; Sano T. et al., 2018).

Часто терапия нарушений в маточно-плацентарном кровотоке, проводимая на протяжении беременности у женщин с ЗРП, оказывается неэффективной, т.к. в основе таких изменений лежит уже сформировавшаяся хроническая плацентарная недостаточность (Замалеева Р.С. и др. 2016; Клычева О.И. и др. 2017; Макаров И.О. и др. 2016; Горюнова А.Г. и др. 2016; Радзинский В.Е., 2017; Курцер М.А., 2017; Сичинава Л.Г. и др., 2018; Nawathe A. et al., 2018). ЗРП является многофакторным заболеванием. Среди множества причин ЗРП ряд авторов выделяет изменение функциональной активности цитокинов (Машкина Е.В. и др. 2012, Боташева Т.Л. и др. 2014, Дегтярева Е.А. и др. 2018, Кудряшова А.В. 2016, Сотникова Н.Ю. 2016, Malhotra A et al., 2019). Уровень цитокинов в тканях-мишенях зависит как от аллельных форм генов цитокинов, так и от уровня экспрессии данных генов, кодирующих выработку определенного цитокина (Машкина Е.В. и др. 2016). Различные полиморфные варианты генов, контролирующие защитные реакции организма, могут определять особенности силы и направленности воспалительного ответа, а также характер специфических иммунных реакций (Машкина Е.В. и др. 2016; Chen, S. J. et al., 2016).

В последнее десятилетие наибольшую значимость приобретают работы, посвященные изучению полиморфизма генов, которые имеют потенциальную ценность для диагностики заболеваний, приводящих к ухудшению качества жизни. На сегодняшний день подавляющее большинство работ нацелено на изучение полиморфизма генов при беременности, осложненной задержкой роста плода, особенно генов системы гемостаза (PAI-1, тромбоцитарных рецепторов) и генов фолатного цикла (MTHFR, MTRR). (Галайко М.В. и др. 2017; Зарудская, О.М. 2013; Simcox L. E. et al.; 2015, Spyros A. et al., 2016). В то же время полиморфизм генов цитокинов изучен недостаточно. Среди зарубежной и отечественной

литературы встречаются единичные публикации, посвященные изучению полиморфизма гена *IL-10* при невынашивании беременности (Гордеева Л.А. и др. 2017; Shi X et al., 2017). IL-10 относится к регуляторным цитокинам, он обладает супрессорной активностью в отношении нежелательных реакций во время беременности (Казанцева Е.В., 2017). Изучение особенностей полиморфизма генов *IL-10* у пациенток с ЗРП, в том числе в зависимости от степени задержки роста плода, позволит уточнить наши представления об иммунных аспектах патогенеза ЗРП и разработать критерии раннего прогнозирования данной патологии плода.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени проведены исследования по изучению особенностей продукции и секреции IL-10 у женщин при беременности, осложненной задержкой роста плода (Фролова М.В. и др. 2016; Кудайбергенов Т.К. и др. 2016; Kevin P. Robb. et al. 2017). Также существуют работы, посвященные изучению роли полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A при онкологических заболеваниях (Zhang S et al., 2014; Hsia TC et al., 2014; Yu T et al., 2014; Li C et al., 2014; Cui Y et al., 2016) и осложненном течении беременности (Lee Y.H. et al., 2016). Научных работ, посвященных изучению полиморфизма гена *IL-10* A- G(-1082)A и C(-592)A, особенностей продукции и секреции IL-10 в зависимости от полиморфного варианта гена *IL-10* при беременности, осложненной ЗРП различной степени тяжести, ранее не проводилось.

Цель исследования: на основании выявления особенностей полиморфизма гена *IL-10*, внутриклеточной продукции и секреции данного цитокина моноцитами и макрофагами децидуальной оболочки у женщин с задержкой роста плода разработать новые критерии прогнозирования данного осложнения беременности.

Задачи исследования

1. Изучить особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов, состояния новорожденных у пациенток с задержкой роста плода, на основании чего уточнить факторы риска данной патологии.
2. Выявить особенности внутриклеточной продукции и секреции моноцитами и децидуальными макрофагами IL-10 у беременных женщин с задержкой роста плода.
3. Провести анализ полиморфизма гена *IL-10* и его влияния на продукцию и секрецию данного цитокина на системном и локальном уровне у беременных женщин с задержкой роста плода.
4. Разработать критерий прогнозирования ЗРП в зависимости от аллельных вариантов гена *IL-10*.

Научная новизна исследования

Впервые выявлены особенности генотипа по полиморфизмам гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A, заключающиеся в различной частоте встречаемости аллелей у беременных женщин с задержкой роста плода, проживавших на территории Центрального федерального округа России.

Выявлено, что присутствие в генотипе беременной женщины аллеля гена *IL10* (-1082)A в гомозиготном состоянии является фактором риска развития задержки роста плода II-III степени.

Установлено, что рождение ребенка с задержкой внутриутробного роста ассоциируется с низким уровнем продукции и секреции IL-10 на системном и локальном уровнях. Показано, что в случае эффективной терапии задержки роста плода I степени, диагностированной при беременности, отмечается высокое содержание IL-10 в сыворотке периферической крови.

Впервые установлена взаимосвязь между особенностями генотипа по полиморфизмам гена *IL10* G(-1082)A и C(-592)A, а также продукцией и секрецией IL-10 моноцитами и децидуальными макрофагами при синдроме задержки роста плода у беременных женщин: присутствие в генотипе женщины низкофункциональных аллелей гена *IL10* (-1082)A и (-592)A сочетается со сниженной продукцией и секрецией IL-10.

Впервые показано, что присутствие в генотипе женщины низко функционального аллеля гена *IL10* (-1082)A в гомо- и гетерозиготном состоянии в сочетании с фактом курения при беременности является фактором риска задержки роста плода вне зависимости от степени данной патологии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о патогенезе развития задержки роста плода с учетом полиморфизмов гена *IL-10* G(-1082)A, C(-592)A, продукции и секреции IL-10.

Получены данные о ранжировании факторов риска развития задержки роста плода в современных условиях. Наиболее значимыми факторами риска являются миома матки при беременности (ОР=2,06), хронический пиелонефрит (ОР=2,04), заболевания щитовидной железы (ОР=2,00), операции на органах брюшной полости в анамнезе (ОР=1,95), курение (ОР=1,91), вегетативная дисфункция по гипертоническому типу (ОР=1,86), наличие задержки роста плода у предыдущих детей (ОР=1,86), привычное невынашивание беременности ранних сроков (ОР=1,80), медицинские аборты, предшествующие данной беременности (ОР=1,75), вегетативная дисфункция по гипотоническому типу (ОР=1,53).

Впервые предложен новый способ прогнозирования задержки роста плода у курящих женщин, основанный на выявлении генотипов гена *IL-10* (-1082)A/A или (-1082)G/A (патент на изобретение №2646505 от 5.03.18).

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт

материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор - д.м.н., профессор Малышкина А.И.). Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии (зав. лаборатории - заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Сотникова Н.Ю.).

Всего было обследовано 209 беременных женщин в сроке гестации 26-39 недель. Основную группу составили 108 женщин, беременность которых осложнилась ЗРП. Из них I подгруппа - 54 беременные с отставанием фетометрических показателей плода по данным УЗИ на 2 недели (ЗРП I степени) и II подгруппа - 54 пациентки с отставанием фетометрических показателей на 3-4 недели и более (ЗРП II-III степени) (Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери МКБ-10 О36.5). Группа женщин с ЗРП по результатам родов была разделена на две подгруппы: женщин, родивших детей с ЗРП (n=74), и женщин, родивших детей без ЗРП (n=34). Контрольную группу составили 101 беременная женщина без признаков ЗРП на момент обследования.

Всем женщинам проводилось полное клинико-лабораторное обследование согласно стандарту обследования беременных выполнялся в соответствии с приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 г. об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь и децидуальная ткань последа.

Лабораторные методы:

Иммунологические методы - методом проточной цитофлюорометрии проводилась оценка внутриклеточной продукции моноцитами и децидуальными макрофагами IL-10 на приборе FACSCanto II (Becton Dickenson, США) с помощью моноклональных антител (мАТ); определение уровня IL-10 в сыворотке крови и супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови и макрофагов децидуальной оболочки проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа интерлейкина-10 человека «ИФА-IL-10» (ООО «Цитокин», Россия) на приборе Multiscan EX (Labsystems, Финляндия); аллельные варианты гена *IL-10* (G(-1082)A и C(-592)A) исследовали с использованием наборов реагентов для ПЦР «SNP-экспресс» (Литех, Москва) в режиме реального времени.

Математическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «Statistica 6.0.», «MicrosoftOffice 2010», «MedCalc» и «OpenEpi» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения, в программе «OpenEpi» рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% ДИ. С использованием программы «MedCalc» был проведен ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту

Формирование задержки роста плода ассоциировано со сниженной продукцией и секрецией IL-10 на системном и локальном уровнях, обусловленной наличием низкофункциональных аллелей гена *IL-10* (-1082)A и (-592)A.

В случае эффективного лечения задержки роста плода I степени при беременности отмечается повышенное сывороточное содержание IL-10, а при рождении ребенка с задержкой внутриутробного роста - низкая продукция и секреция IL-10.

Выявление низкофункционального аллеля гена *IL-10* (-1082)A у курящих женщин является прогностическим критерием рождения ребенка с задержкой внутриутробного роста.

Внедрение результатов работы в практику

Предложенный способ выявления наследственной предрасположенности к развитию задержки роста плода у курящих женщин прошел предрегистрационное испытание в акушерской клинике на базе ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личное участие автора

Автором проводился отбор пациенток в исследуемые группы согласно критериям включения и исключения, с женщинами проводились беседы с целью получения согласия на участие в исследовании, выполнялся сбор жалоб и анамнеза, проводилось динамическое наблюдение за течением беременности, прослежены исходы беременности, лично проводился забор материала для диагностических исследований, заполнялись карты обследования. Полученные данные статистически обработаны и проанализированы, результаты описаны, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные результаты исследования по теме диссертации докладывались и обсуждались на межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека" (Иваново, 2014, 2016 2017); межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых "Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка" (Иваново, 2015); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Городковские чтения» (Иваново,

2015); международной научно-практической конференции молодых ученых "Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка" (Иваново, 2017); межрегиональной научно-образовательной конференции, посвященной 45-летию организации детской специализированной службы Ивановской области "Актуальные вопросы профилактики, диагностики и рациональной терапии заболеваний детского возраста" (Иваново, 2017); на XV, XVIII и XX Всероссийских научно-образовательных форумах "Мать и Дитя" (Москва, 2014, 2017, 2019); "VIII Конференции по иммунологии репродукции" в рамках "Объединённого иммунологического форума - 2019" (Новосибирск, 2019); первом национальном конгрессе с международным участием "Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике" (Москва, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 4 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации, список литературы, включающий 121 отечественный и 143 зарубежных источника. Работа проиллюстрирована 41 таблицей и 29 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследуемых беременных женщин колебался в пределах от 18 лет до 41 года и был сопоставим в исследуемых группах. Статистически значимых различий в социальном и уровне образования обследованных женщин, родивших детей с ЗРП, выявлено не было. Однако женщины родившие детей с ЗРП были чаще одинокими по сравнению с группой контроля ОР=1,74 (95% ДИ 1,24-2,44). Таким образом одинокие женщины являются социально не защищенными, что может сказываться на уровне дохода и приводить к снижению качества жизни (Кожевников А.А., 2013).

Следует отметить, что беременные женщины, родившие детей с ЗРП, чаще курили по сравнению с женщинами группы контроля (48,6% против 20,8%, p=0,000). Никотиновая зависимость относится к достаточно часто встречаемой и приводит к многочисленным изменениям в организме беременной женщины, в том числе повышению АД, гиперагрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции крови, что в дальнейшем приводит к развитию ЗРП (Фадеева Т.Ю., 2012; Артемьева Ж.Г., 2017; Blatt K., et al., 2015).

Анализ структуры перенесенных заболеваний обследованных женщин, родивших детей с ЗРП, показал, что у них, по сравнению с контрольной группой, чаще встречалась экстрагенитальная патология: заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, щитовидной железы, перенесенные экстрагенитальные операции. Согласно данным литературы, перенесенные соматические заболевания ухудшают течение и прогноз беременности (Айламазян Э. К., 2015; Щербаков В. И. и др., 2018). Вегетативная дисфункция выявлялась достоверно чаще у женщин, родивших детей с ЗРП, по сравнению с группой контроля (48,6% против 22,8%, p=0,001), в том числе вегетативная дисфункция по гипотоническому типу (28,4% против 14,9%, p=0,046) и гипертоническому типу (17,6% против 5,0%, p=0,014). Следует отметить, что в настоящее время вегетативная дисфункция представляет собой динамически изменяющуюся симптоматику, которая, кроме ослабления компенсаторных адаптационных механизмов, приводит к трансформации функциональной дисфункции в органический дефект за счет дисфункции адаптивного тонуса висцеральной нервной системы. Вегетативное регулирование может стать причиной нарушения гестации и маркером ее неблагополучия (Кулавский В. А. и др., 2015; Вальц, И. А., 2018). По нашим данным, заболевания дыхательной системы чаще встречались в анамнезе у женщин, родивших детей с ЗРП (66,2% против 49,5%, p=0,040). Так, при хронических заболеваниях верхних дыхательных путей у беременных повышалась вероятность трансплацентарного инфицирования плаценты, околоплодных оболочек и плода (Липатов И. С. и др., 2017). При беременности инфекционный агент может привести к формированию сосудисто-эндотелиальной дисфункции, патологической системной воспалительной реакции и осложненному течению беременности, в том числе угрозе прерывания беременности, развитию плацентарной недостаточности, ЗРП и преэклапсии (N. Gomez-Lopez et al., 2010; Калиматова, Д.М. и др., 2015). У обследованных женщин, родивших детей с ЗРП, по сравнению с группой контроля, наиболее часто встречался хронический пиелонефрит (18,9% против 4,0%, p=0,003). Полученные нами данные сопоставимы с данными литературы, где указана значимость пиелонефритов в развитии ЗРП (Юнусова Л.Н. и др., 2015). Под действием инфекционного агента и уремических токсинов развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся выбросом большого количества цитокинов и белков острой фазы, которые оказывали повреждающее воздействие на эндотелий сосудов (Sharma, S. et al., 2011; Макулова, М. В., 2014). У беременных женщин, родивших детей с ЗРП, заболевания щитовидной железы выявлялись чаще, по сравнению с группой контроля (10,8% против 2,0%, p=0,031). Баланс гормонов плаценты и щитовидной железы регулирует течение беременности и развитие гипофизарно-тиреоидной системы будущего ребенка (Татарчук, Т. Ф., 2007). Отклонения в уровне релизинг-гормонов отражается на состоянии фетоплацентарного комплекса и продукции αФП в материнском организме, что впоследствии приводит к развитию ЗРП (Галазова, А. Г. и др. 2012; Меликова, Т. А., 2016).

При сравнении данных акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что женщины, родившие детей с ЗРП, по сравнению с группой контроля, чаще страдали вульвовагинитами (56,8% против 40,6%, p=0,049). Согласно данным литературы, вагинальная инфекция при беременности вызывает ЗРП в 40% случаев, что ассоциируется с развитием хориоамнионита, инфицированием околоплодных вод, внутриутробным инфицированием (Карапетян, Т. Э. и др., 2013). Инфекционные повреждения плацентарного комплекса подтверждаются данными литературы: при гистологических исследованиях последов часто выявляется базальный децидуит, мембранит, интервиллузит, что характерно для всех антенатальных инфекций и приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности и ЗРП (Kwak D.W. et al., 2013; Андронова, Н. В. и др., 2014; Тезиков, Ю. В. и др., 2016). Согласно результатам нашего исследования, у беременных женщин, родивших детей с ЗРП, значительно чаще, чем в контроле, выявлялась миома матки как в анамнезе, так и при беременности (12,2% против 2,0%, p=0,015). Согласно данным литературы, миома матки, является одной из причин формирования плацентарной недостаточности и развития ЗРП. Основополагающим механизмом развития плацентарной недостаточности у женщин с миомой матки является нарушение гемодинамики в фетоплацентарном комплексе за счет нарушения процессов плацентации. (D. Habek et al., 2013). У женщин, родивших детей с ЗРП, чаще, чем в группе контроля, в анамнезе имели место артифициальные аборты, предшествующие данной беременности (17,6% против 5,9%, p=0,028), привычное невынашивание ранних сроков (16,2% против 5,0%, p=0,026) и развитие ЗРП при предыдущих беременностях (14,9% против 4,0%, p=0,023). Многократные выскабливания полости матки способствуют формированию хронического эндометрита, что приводит к нарушению васкуляризации эндометрия, процессов адгезии зиготы и инвазии трофобласта, недостаточности децидуальной ткани (Стрижаков А. Н., 2017). Согласно данным литературы, повторное развитие ЗРП при последующих беременностях составляет 52,5% (Николаевой М.Г., 2013).

Среди осложнений беременности у женщин, родивших детей с ЗРП, чаще выявлялась угроза прерывания беременности в I-ом и II-ом триместрах (52,7% против 34,7%, p=0,026 и 52,7% против 21,8%, p=0,000 - соответственно); гестационная артериальная гипертензия (10,8% против 1,0%, p=0,010); развитие плацентарных нарушений (100,0% против 0,0%, p=0,000). По данным литературы, угроза прерывания беременности способствует неполноценной физиологической трансформации стенок спиральных артерий в I-ом триместре, нарушению кровоснабжения плаценты, формированию плацентарной недостаточности и ЗРП во втором триместре беременности (Липатов И. С., 2017; Газиева, И. А и др., 2015). По данным отечественной и зарубежной литературы, при любых гипертензивных расстройствах часто наблюдаются невынашивание, плацентарная недостаточность, ЗРП, ПОНРП (Palei A., et al., 2013, Bakrania B., et al., 2017, Кинжалова С. В. и др., 2018). Предполагается, что основным

патогенетическим механизмом формирования плацентарной недостаточности при гипертензивных расстройствах служат нарушение инвазии трофобласта, наличие дефектов гестационной перестройки спиральных артерий, эндотелиальная дисфункция, ухудшение плацентарной перфузии (Palei A. C. et al., 2013), что приводит к нарушению ранних этапов становления функциональной системы мать-плацента-плод и формированию ЗРП (Huppertz B., 2013).

При анализе исходов беременности у обследованных женщин, родивших детей с ЗРП, выявлена большая частота индуцированных преждевременных оперативных родов (41,9% против 3,0%, p=0,000). При этом родоразрешение чаще, чем у беременных женщин контрольной группы, происходило в сроках 28-30, 31-33, 34-36 недель гестации (12,2% против 0,0%, p=0,008 - 28-30 недель; 14,9% против 0,0%, p=0,003 - 31-33 недели; 14,9% против 3,0%, p=0,044 - 34-36 недель). Показаниями к оперативному родоразрешению у них чаще служили декомпенсация плацентарной недостаточности, дистресс плода и ПОНРП (31,1% против 1,0%, p=0,000; 12,2% против 0,0%, p=0,001; 8,1% против 0,0%, p=0,013 соответственно) Полученные нами данные согласуются с данными литературы и могут объясняться тяжестью плацентарных нарушений и ЗРП (Нетребко, О. К., 2012; Копобаева И. Л. и др., 2015).

Дети с подтвержденным ЗРП чаще рождались недоношенными (41,9% против 3,0%, p=0,000), в состоянии умеренной и тяжелой асфиксии (34,7% против 4,0%, p=0,000 и 9,7% против 0,0%, p=0,005 соответственно) и нуждались в интенсивной терапии в условиях отделения реанимации новорожденных (30,6% против 0,0%, p=0,000). ЗРП осложняет течение неонатального периода, что подтверждается как данными литературы, (Рябова, С. А. и др., 2016; J. Candel Pau et al., 2016), так и данными нашего исследования. У детей, рожденных от матерей с ЗРП, по сравнению с детьми, рожденными женщинами контрольной группы, чаще встречались перинатальное поражение ЦНС гипоксического и геморрагического характера (80,6% против 5,9%, p=0,000 - гипоксическое поражение ЦНС; 44,4% против 2,0%, p=0,000 - геморрагическое поражение ЦНС), внутриутробная пневмония (31,9% против 1,0%, p=0,000), респираторный дистресс-синдром (26,4% против 1,0%, p=0,000), открытые фетальные коммуникации (20,8% против 2,0%, p=0,010) и неонатальная желтуха (41,7% против 24,8% p=0,034). Полученные нами результаты подтверждаются данными литературы (Рябова С. А. и др., 2016; Candel Pau J. et al., 2015). Эти осложнения неонатального периода могут объясняться более тяжелым внутриутробным состоянием плода и более ранним сроком родоразрешения.

Таким образом, по нашим данным, факторами риска, ассоциированными с развитием ЗРП, являются курение (ОР - 1,91; 95% ДИ 1,41-2,72), наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии (хронический пиелонефрит (ОР - 2,04, 95% ДИ 1,48-2,79), заболевания щитовидной железы (ОР - 2,00, 95% ДИ 1,39-2,78), операции на органах брюшной полости в анамнезе (ОР - 1,95, 95% ДИ 1,37-2,77), вегетативная

дисфункция по гипертоническому (ОР - 1,86, 95% ДИ 1,31-2,63) и гипотоническому типам (ОР - 1,53, 95% ДИ 1,08-2,17), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (миома матки (ОР - 2,06, 95% ДИ 1,47-2,29), задержка роста плода у предыдущих детей (ОР - 1,86, 95% ДИ 1,30-2,67), привычное невынашивание беременности ранних сроков (ОР - 1,80, 95% ДИ 1,25-2,59), медицинские аборты, предшествующие данной беременности (ОР - 1,75, 95% ДИ 1,22-2,52).

Учитывая тот факт, что причиной развития ЗРП является множество факторов как экзогенной, так и эндогенной природы (Каращук Е. В. и др. 2015; D. A. Giussani et al., 2014), необходимо обращать больше внимания на исследование молекулярных основ данного патологического состояния при беременности.

К одному из эндогенных механизмов развития плацентарной недостаточности и ЗРП можно отнеси нарушения в работе иммунной системы беременной (Кудряшова и др., 2009; Сотникова Н.Ю., 2016, Фролова М.В., 2017). Известен широкий спектр цитокинов, обеспечивающих сохранение и развитие плода, начиная с самых ранних этапов беременности, включая имплантацию бластоцисты, рост плаценты и плода, продукцию плацентарных гормонов, созревание шейки матки и механизм родового процесса (Колесникова Н. В., 2010; Тезиков Ю. В. и др., 2016). Наибольший интерес представляет изучение продукции и секреции регуляторного цитокина - IL-10, обладающего как иммуностимулирующей, так иммуносупрессорной активностью (Brogin Moreli J. et al., 2012). С целью изучения влияния IL-10 на развитие плацентарной недостаточности и ЗРП нами была изучена внутриклеточная продукция и секреция данного цитокина моноцитами и макрофагами децидуальной ткани беременных женщин с диагнозом ЗРП. Нами было выявлено статистически значимое снижение по сравнению женщинами контрольной группы внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами в группе женщин с ЗРП за счет подгруппы с ЗРП II-III степени (p=0,027 и p=0,016 соответственно), уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов во всех группах с ЗРП (p=0,003, p=0,018 и 0,029 соответственно) и внутриклеточной продукции IL-10 макрофагами децидуальной ткани плаценты в группе женщин с ЗРП за счет подгруппы женщин с ЗРП II-III степени (p=0,001 и p=0,001 соответственно). Нами выявлено повышение уровня IL-10 в сыворотке периферической крови беременных женщин с ЗРП за счет подгруппы ЗРП I степени (p=0,026 и p=0,001, соответственно). Было отмечено снижение сывороточного содержания IL-10 в подгруппе беременных женщин с ЗРП II-III степени по сравнению с беременными женщинами подгруппы ЗРП I степени (p=0,021). Увеличение уровня IL-10 в сыворотке периферической крови беременных женщин с ЗРП за счет подгруппы женщин с ЗРП I степени на фоне сниженной продукции и секреции IL-10 моноцитами можно объяснить тем фактом, что IL-10 вырабатывается другими клеточными популяциями иммунной системы. А снижение уровня IL-10 в сыворотке периферической

крови у женщин подгруппы с ЗРП II-III степени может быть объяснено срывом компенсаторных реакций (таблица 1).

Таблица 1.

Внутриклеточная продукция и секреция моноцитами и макрофагами децидуальной оболочки плаценты IL-10 у беременных с ЗРП на момент обследования

	Контрольная группа	Группа женщин с ЗРП	ЗРП I ст.	ЗРП II-III ст.
Сывороточный уровень IL-10 (пг/мл)	0,82 (0,00-3,72) (n=53)	2,14 (0,00-9,04) (n=84) p_1=0,026	4,24 (0,20-10,30) (n=43) p_1=0,001	0,51 (0,00-7,35) (n=41) p_2=0,021
Моноциты IL-10+(%)	15,45 (12,30-17,60) (n=40)	13,20 (11,50-16,30) (n=57) p_1=0,027	13,70 (12,00-17,60) (n=26)	12,90 (10,70-16,20) (n=31) p_1=0,016
Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов (пг/мл)	729,20 (242,40-785,90) (n=42)	420,50 (64,21-734,50) (n=77) p_1=0,003	439,35 (59,35-697,55) (n=40) p_1=0,018	414,95 (70,62-759,20) (n=37) p_1=0,029
IL-10+ децидуальные макрофаги IL-10+(%)	16,00 (13,60-23,20) (n=14)	11,00 (9,40-15,40) (n=25) p_1=0,001	12,50 (8,00-18,60) (n=6)	10,60 (9,40-13,90) (n=17 p_1=0,001

Примечание: n - количество обследованных женщин; p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p_2- уровень статистической значимости различий ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.

Следует отметить, что высокий уровень IL-10 в сыворотке выявлялся в группе женщин, у которых при беременности диагностировали ЗРП, а при рождении ребенка данный диагноз не подтвердился в отличии от группы контроля (p=0,012). Анализ данных в зависимости от исхода беременности показал, что внутриклеточная продукция моноцитами IL-10 у женщин основной группы, родивших детей с ЗРП, была снижена по сравнению с пациентками контрольной группы (p=0,042). Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культурах моноцитов у женщин родивших детей с ЗРП, и в подгруппе женщин с малыми к гестационному возрасту детьми, был ниже, чем в группе контроля (p=0,018 соответственно). Внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами децидуальной ткани плаценты у женщин, родивших детей с ЗРП, в том числе, с недостаточностью питания плода -, маловесных и малых к гестационному возрасту, была также ниже, чем в контрольной группе (p=0,003, p=0,004, p=0,004 и p=0,015 соответственно) (таблица 2).

Таблица 2.

Внутриклеточная продукция и секреция моноцитами и макрофагами децидуальной оболочки плаценты IL-10 у беременных женщин в зависимости от исхода беременности

	Контрольная группа	Основная группа				
		ЗРП при рождении нет	ЗРП при рождении	Недостаточность питания плода	Маловесные к гестационному возрасту	Малые к гестационному возрасту
Сывороточный уровень IL-10 (пг/мл)	0,82 (0,00-3,72) (n=53)	4,24 (0,72-9,07) (n=21) p_1=0,012	0,82 (0,00-3,72) (n=53)	3,91 (0,00-10,03) (n=19)	2,14 (0,00-7,25) (n=26)	0,00 (0,00-7,38) (n=16)
Моноциты IL-10+(%)	15,45 (12,30-17,60) (n=40)	13,10 (8,50-17,70) (n=11)	13,30 (11,50-16,30) (n=43) p_1=0,042	12,65 (11,50-15,20) (n=19)	13,30 (11,50-15,50) (n=17)	14,90 (12,05-17,25) (n=12)
Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов (пг/мл)	544,07 (242,40-785,90) (n=42)	379,50 (54,48-734,50) (n=19) p_1=0,029	465,15 (64,21-746,70) (n=42), p_1=0,018	491,00 (178,60-707,40) (n=15)	513,30 (48,52-765,40) (n=26)	346,90 (15,16-452,90) (n=13) p_1=0,018
IL-10+ децидуальные макрофаги IL-10+(%)	16,00 (13,60-23,20) (n=14)	11,80 (7,70-20,30) (n=3)	12,48 (9,40-15,40) (n=20) p_1=0,003	10,90 (9,90-11,00) (n=5) p_1=0,004	13,20 (9,60-15,40) (n=7) p_1=0,004	11,54 (8,80-14,65) (n=8) p_1=0,015

Примечание: n - количество обследованных женщин; p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

Низкий уровень IL-10 у беременных женщин с плацентарной недостаточностью и ЗРП может играть ключевую роль в патогенезе данного осложнения беременности. Поскольку IL-10 является важным противовоспалительным цитокином, он обладает плейотропным действием как противовоспалительный плейотропный регулятор во время беременности за счет подавления воспалительных цитокинов, ингибирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II защищает от сосудистой дисфункции и воспаления, а также модуляции стресса эндоплазматической сети и аутофагии (Cheng, S. B., 2015; A. Chu et al., 2016), ингибирует передачу сигналов NF-κB, функцию макрофагов и дендритных клеток (O'Garra A. et al., 2008).

Borzychowski AM с соавторами (2006 г.) предположили, что при неосложненном течении беременности развивается воспалительная реакция,

а Li M. и Huang SJ (2009 г.) высказали предположение, что чрезмерное воспаление может привести к неблагоприятным последствиям, таким, как ЗРП, путем нарушенного цикла коагуляции, приводя к тромбозу в спиральных артериях и развитию плацентарной недостаточности и ЗРП. Подтверждает данное предположение и исследование цитокинового профиля при беременности, осложненной плацентарной недостаточностью и ЗРП. Raghupathy R с соавторами (2012 г.) показали повышенную выработку IL-12, являющегося цитокином Th1-типа, и снижение продукции IL-10, являющегося цитокином Th2-типа, со сдвигом баланса в сторону преобладания провоспалительных цитокинов. Считается, что изменение уровня IL-10 является начальным иммунологическим сигналом осложненного течения беременности. (Chen, S. J. et al., 2012; A. Chu et al., 2016). Учитывая низкую продукцию и секрецию IL-10 при ЗРП, можно предположить возможное развитие чрезмерной воспалительной реакции при этой патологии. Согласно исследованиям Sykes L. (2010 г.), IL-4, IL-10 и M-CSF способствуют преобладанию Th2 ответа и связаны с развивающейся беременностью (Sykes L. et al., 2012). Кроме того, трофобластные, децидуальные и амниотические клетки, по-видимому, также вносят вклад в синтез цитокинов Th2-типа, усиливая локальное высвобождение IL-10, способствуя нормальному течению беременности (Sykes L. et al., 2012). При сниженной продукции и секреции IL-10 макрофагами децидуальной ткани происходит сдвиг в продукции цитокинов, который обостряет метаболические нарушения в плацентарной ткани и утяжеляет внутриутробное состояния плода (Кулавский В. А. и др., 2015). Под действием как экзогенных, так и эндогенных патологических факторов в плаценте возникают дегенеративные изменения, в синцитиотрофобласте происходит отложение фибрина, что приводит к образованию гиповаскулярных или аваскулярных ворсин и большой области инфаркта в плаценте (Biswas, S., 2013) и, следовательно, к развитию тяжелой формы плацентарной недостаточности и ЗРП.

Появляющиеся в последнее время данные подтверждают взаимосвязь между генетическими факторами риска и развитием ЗРП, однако результаты этих исследований разноречивы (T. A. Levine et al., 2015; K. J. Ye et al., 2018). В том числе неоднозначен и характер связи заболеваний с полиморфизмами промоуторного региона гена *IL-10* G(-1082)A, T(-819)C и C(-592)A (Maruthi G. et al., 2017). Известно, что полиморфные аллели *IL-10* (-1082)A и (-592)A являются низкофункциональными и определяют снижение продукции белковой молекулы IL-10 (E. Cochery Nouvellon et al., 2015).

Выявлено, что среди беременных женщин трех областей Центрального федерального округа России (Ивановская, Костромская, Владимирская области) распределение частот генотипов по полиморфизму гена *IL-10* G(-1082)A являлось следующим: гомозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)G/G встречался у 24,4% обследованных женщин, гетерозиготный вариант гена *IL-10* (-1082)G/A выявлен у 32,8%, гомозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)A/A - у 42,8%. При изучении частот генотипов полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A

было выявлено, что доминировал гомозиготный генотип гена *IL-10* (-592)C/C (63,2%), гетерозиготный генотип гена *IL-10* (-592)C/A встречался реже - 20,4%, гомозиготный генотип гена *IL-10* (-592)A/A в 16,4% случаев. По данным литературы, частота встречаемости гомозигот гена *IL-10* (-1082)G/G в европеоидной популяции составляет 52,0-62,5%, частота гетерозиготного генотипа гена *IL-10* (-1082)G/A - 13,0-49,9% и 18,0-39,0% обследованных имеют гомозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)A/A (F. F. Gonzalez-Galarza et al., 2018). А характер распределения генотипов по полиморфизму гена *IL-10* C(-592)A в популяциях европеоидного населения характеризуется следующим соотношением: 52,0-62,5% являются гомозиготами гена *IL-10* (-592)C/C; 32,8-43,0% имеют гетерозиготный генотип гена *IL-10* (-592)C/A; 2,0-5,0% обследованных имеют гомозиготный генотип гена *IL-10* (-592)A/A (F. F. Gonzalez-Galarza et al., 2018).

При этом у обследованных женщин с ЗРП, ЗРП I и II-III степени в 2 раза чаще выявлялся низкофунциональный аллель гена *IL-10* (-1082)A по сравнению с аллелем гена *IL-10* (-1082)G. При этом в группе женщин с ЗРП за счет подгруппы с ЗРП II-III степени реже выявлялся аллель гена *IL-10* (-1082)G по сравнению с группой контроля (p=0,012 и p=0,005 соответственно). А аллель гена *IL-10* (-592)C во всех группах встречался в 2 раза чаще по сравнению с аллелем гена *IL-10* (-592)A. Женщины основной группы с ЗРП, за счет подгруппы женщин с ЗРП II-III степени достоверно чаще, чем в контрольной группе, являлись носителями гомозиготного генотипа гена *IL-10* (-1082)A/A (ОР=1,42, 95% ДИ 1,09-1,84 и ОР=1,92, 95% ДИ 1,24-2,98 соответственно). Для разработки прогностических критериев задержки роста плода был проведен анализ особенностей полиморфизма генов у обследуемых женщин с учетом выявленных факторов риска. Однако статистически значимые отличия в распределении аллелей гена *IL-10* G(-1082)A были выявлены только в сочетании с таким фактором риска, как табакокурение: у 91,1% табакокурящих женщин с ЗРП был выявлен аллель (-1082)A, что было достоверно чаще, чем у табакокурящих женщин контрольной группы - 28,6% (p=0,000). На основании этих данных был предложен новый способ прогнозирования задержки роста плода у курящих женщин, основанный на выявлении генотипов *IL-10*(-1082)A/A или IL-10-(1082)G/A (патент на изобретение №2646505 от 5.03.18).

Работы, посвященные взаимосвязи выработки IL-10 с полиморфизмом его гена при плацентарной недостаточности и ЗРП, отсутствуют. Существуют работы, посвященные изучению полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A при онкологических заболеваниях (Yang Y. et al., 2015).

Ген *IL-10* отвечает за продукцию противовоспалительного цитокина IL-10 и обеспечивает баланс Th1/Th2 клеток во время иммунного ответа (S. A. Savage et al., 2008). Нами была выявлена зависимость внутриклеточной продукции и секреции IL-10 от генотипа. Секреция IL-10 моноцитами при наличии аллеля гена *IL-10* (-1082)A снижалась независимо от степени тяжести ЗРП (с ЗРП 452,90 (73,50-759,20) пг/мл, с ЗРП I степени 426,85 (65,04-734,50) пг/мл, с ЗРП II-III степени 452,90 (87,42-775,40) пг/мл, против

737,30 (360,20-789,20) пг/мл группы контроля, p=0,007, p=0,012, p=0,032 соответственно). А продукция IL-10 моноцитами снижалась только у женщин с ЗРП II-III степени 12,30 (10,70-15,50)% против 15,10 (12,20-16,80)% женщин контрольной группы при наличии низкофункционального аллеля гена *IL-10* (-1082)A (p=0,026). Также выявлено снижение внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами в группе женщин с ЗРП с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена *IL-10* независимо от степени тяжести патологии (с ЗРП 13,90 (10,70-16,80) %, с ЗРП I степени 15,10 (12,60-15,80) %, с ЗРП II-III степени 12,70 (10,09-16,80) %, против 17,35 (15,40-23,60) % группы контроля, p=0,003, p=0,030, p=0,006 соответственно). Дополнительно отмечено снижение внутриклеточной продукции IL-10 децидуальными макрофагами у женщин с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена *IL-10* в группе пациенток с ЗРП I степени 8,00 (7,70-13,20)% по сравнению с таковыми в контрольной группе 17,25 (15,05-20,55)% (p=0,034). Полученные нами данные о сниженной продукции и секреции *IL-10* при выявлении его низкофункциональных алелей (-1082)A и (-592)A сопоставимы с данными литературы. Изучение зависимости содержания IL-10 от особенностей генотипа человека показало, что полиморфизм гена *IL-10* G(-1082)A связан с функциональной активностью данного гена: аллель (-1082)A отличается пониженной функциональной активностью (снижение процесса экспрессии) по сравнению с аллелем (-1082)G, то есть его присутствие в генотипе человека определяет пониженную функциональную активность данного гена и, как следствие, определяет пониженный уровень продукции цитокина IL-10 (X. Zhang et al., 2007). Позиция (-1082) промоторного гена *IL-10* лежит внутри ETS-подобного сайта узнавания, вследствие чего полиморфизм может влиять на экспрессию транскрипционных факторов. Аллельный вариант гена *IL-10* (-592)A также определяет уменьшение продукции белковой молекулы IL-10 (H. D. Shin et al., 2010). Отсюда следует, что наличие низкофунционального аллеля гена *IL-10* (-1082)A может быть дополнительным фактором, регулирующим иммунный баланс при беременности, осложненной ЗРП.

Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что наличие в генотипе у женщины низкофункциональных аллелей (-1082)A и (-592)A гена *IL-10* в комплексе с факторами внешней среды (курение) и экстрагенитальными заболеваниями (хронический пиелонефрит, заболевания щитовидной железы, операции на органах брюшной полости в анамнезе) приводит к снижению продукции и секреции IL-10 моноцитами и децидуальными макрофагами. Существует несколько эффектов низкого содержания IL-10 на системном и локальном уровнях. На ранних сроках гестации сниженная продукция и секреция IL-10 клетками моноцитарно-макрофагального ряда приводит к ослаблению реакций апоптоза цитотоксических клеток и усилению аутоиммунных и воспалительных реакций, что способствует нарушению инвазии трофобласта и развития спиральных артерий. Также сниженная продукция и секреция IL-10 способствует усилению экспрессии тканевого фактора на эндотелиальных

клетках, моноцитах и макрофагах, снижению секреции активатора плазминогена, подавлению активности естественных антикоагулянтов, что вызывает гиперкоагуляция и тромбообразованию. Все это приводит к нарушению формирования плаценты, вследствие чего происходит снижение плацентарной перфузии, развитию дисфункции плаценты и формированию ЗРП.

ВЫВОДЫ

1.Факторами риска рождения детей с задержкой внутриутробного роста являются курение (ОР=1,91), наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии (хронический пиелонефрит (ОР=2,04), заболевания щитовидной железы (ОР=2,00), операции на органах брюшной полости в анамнезе (ОР=1,95), вегетативная дисфункция по гипертоническому (ОР=1,86) и гипотоническому типам (ОР=1,53)), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (миома матки (ОР=2,06), задержка роста плода у предыдущих детей (ОР=1,86), привычное невынашивание беременности ранних сроков (ОР=1,8), медицинские аборты, предшествующие данной беременности (ОР=1,75)).

2. У женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, среди осложнений беременности чаще отмечены маловодие, угроза прерывания в I-ом и II-ом триместре, дисфункция плацены, гестационная артериальная гипертензия, преждевременные роды, декомпенсированная плацентарная недостаточность, ПОНРП.

3. Новорожденные с задержкой внутриутробного роста отличаются от новорожденных контрольной группы более тяжелым течением раннего неонатального периода: наблюдается большая частота рождения в состоянии умеренной (ОР=2,60) и тяжелой асфиксии (ОР=2,53), перинатального поражения ЦНС гипоксического (ОР=6,65) и геморрагического генеза (ОР=3,21), внутриутробной пневмонии (ОР=2,88), респираторного дистресс-синдрома (ОР=2,71), открытых фетальных коммуникаций (ОР=2,39), неонатальной желтухи (ОР=1,51).

4. У пациенток с задержкой роста плода I степени, в случае рождения ребенка без задержки внутриутробного роста, отмечено максимальное сывороточное содержание IL-10 относительно показателей групы контроля и группы с задержкой роста плода II-III степени. У всех женщин с задержкой роста плода при беременности снижена секреция IL-10 моноцитами по сравнению с показателями контрольной группы. При беременности, осложненной задержкой роста плода II-III степени, внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами ниже таковой в группе контроля.

5. У всех женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного роста, на локальном уровне внутриклеточная продукция IL-10 децидуальными макрофагами снижена по сравнению с группой контроля. Содержание IL-10 в супернатантах 24-часовых культур децидуальных макрофагов у женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного роста, не отличается от значений контрольной группы.

6. Для беременных женщин с задержкой роста плода II-III степени в большинстве случаев характерно наличие в генотипе аллеля *IL10* -1082A в гомозиготном состоянии по сравнению с группой контроля.

7. У женщин с задержкой роста плода, независимо от степени тяжести, при наличии в генотипе низкофункционального аллеля *IL-10* -1082A снижена секреция IL-10 моноцитами и децидуальными макрофагами, при задержке роста плода II-III степени - дополнительно снижается внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами. У женщин с задержкой роста плода, не зависимо от степени тяжести и присутствие в генотипе аллеля *IL-10* -592A ассоциируется со сниженной внутриклеточной продукцией IL-10 моноцитами периферической крови, при задержке роста плода I степени - макрофагами децидуальной ткани.

8. Наличие генотипа *IL-10* (-1082)G/A или *IL-10* (-1082)A/A у курящих женщин является критерием прогноза развития задержки роста плода (ОР=3,19) с точностью - 85,71%, чувствительностью - 91,07% и специфичностью - 71,43%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1.При постановке беременных женщин на учет в группу высокого риска развития задержки роста плода следует относить курящих женщин **с** наличием сопутствующей экстрагенитальной патологии (хронический пиелонефрит, заболевания щитовидной железы), операций на органах брюшной полости в анамнезе, вегетативной дисфункции по гипертоническому и гипотоническому типам, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (миома матки, ЗРП у предыдущих детей, привычное невынашивание ранних сроков, медицинские аборты предшествующее данной беременности). В качестве дополнительного фактора риска задержки роста плода II-III степени следует считать выявление гомозиготного генотипа гена *IL-10* (-1082)A/A.

2. На этапе предгравидарной подготовки и при постановке на учет в женскую консультацию на ранних сроках беременности следует выделять отдельную группу курящих женщин. Женщинам данной группы рекомендуется проводить исследование на полиморфизм гена *IL-10* G(1082)A и при выявлении у них генотипа (-1082)G/A или (-1082)A/A гена *IL-10* прогнозировать развития задержки роста плода (ОР=3,19) с точностью - 85,71%, чувствительностью - 91,07% и специфичностью - 71,43%.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. Продукция и секреция IL-10 в крови в зависимости от полиморфизма гена IL-10 A-1082G у беременных женщин с задержкой роста плода / А.И. Малышкина, Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, И.А. Панова, И.Н. Фетисова, Д.Н.

Воронин, П.Л. Милеева // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 6. – С. 40–46.

2. Характер продукции моноцитами периферической крови интерлейкина-10 при задержке роста плода / Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, П.Л. Милеева, Д.Н. Воронин // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 13–17.

3. Патент № 2646505 Российская Федерация, МПК G01 N33/50, C12 Q1/68. Способ выявления наследственной предрасположенности к развитию задержки роста плода у курящих женщин / Бойко Е.Л., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Фетисова И.Н., Воронин Д.Н., Милеева П.Л.. - № 2017115003; заявл. 27.04.2017; опубл. 05.03.2018, Бюл. №7. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

4. Содержание IL-10 и полиморфизм гена IL-10 A–592 C у женщин с задержкой роста плода / А.И. Малышкина, Е.Л. Бойко, И.Н. Фетисова, Н.Ю. Сотникова, П.Л. Милеева // Медицинский альманах. – 2018. – № 6(57). – С. 56–60.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов

1. Фролова, М.В. Созревание В-лимфоцитов при беременности, осложненной задержкой роста плода / М.В. Фролова, Н.Ю. Сотникова, П.Л. Милеева // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 1(1). – С. 193–194.

2. Оценка факторов риска и внутриклеточной продукции ИЛ 10 моноцитами периферической крови и макрофагами децидуальной оболочки при задержке роста плода / П.Л. Милеева, А.И. Малышкина, Е.Л. Бойко [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 18, № 1. –С. 84–86.

3. Милеева, П.Л. Оценка факторов риска при беременности, осложненной задержкой роста плода / П.Л. Милеева // VII Ежегодная конференция молодых ученых и специалистов: тезисы // Трансляционная медицина. – 2015. – Приложение № 2. – С. 61–62.

4. Особенности продукции IL -10 в периферической крови матери и децидуальной оболочке плаценты при ЗРП / П.Л. Милеева, Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, Д.Н. Воронин // IX международный конгресс по репродуктивной медицине: тезисы. – М., 2015. – С. 178–180.

5. Милеева, П.Л. Задержка роста плода – факторы риска / П.Л. Милеева, Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова // Мать и Дитя : тезисы XV Всероссийского научного форума. – М., 2014. – С. 122–123.

6. Особенности внутриклеточной продукции IL-10 переферическими моноцитами и децидуальными макрофагами при задержке роста плода / П.Л. Милеева, Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, Д.Н. Воронин // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – Специальный выпуск. – С. 185.

7. Роль IL-10 в патогенезе плацентарной недостаточности / П.Л. Милеева, Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, Д.Н. Воронин // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2015. – № 2. – С. 163.
8. Возможная роль IL-10 в развитии плацентарной недостаточности и формировании задержки роста плода / П.Л. Милеева, Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, Д.Н. Воронин //Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии: сборник научных трудов. – Иваново, 2015. – С. 42–45.
9. Полиморфизм гена IL-10 A(-592)C у женщин с задержкой роста плода / Н.Ю. Сотникова, Е.Л. Бойко, И.Н. Фетисова, П.Л. Милеева [и др.] // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и рациональной терапии заболеваний детского возраста: сборник материалов межрегиональной научно-образовательной конференции, посвященной 45-летию организации детской специализированной службы Ивановской области. – Иваново, 2017. – С. 101–103.
10.Бойко, Е.Л. Использование медицинского озона в комплексном лечении женщин с задержкой роста плода / Е.Л. Бойко, П.Л. Милеева // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 110–111.
11.Милеева, П.Л. Полиморфизм гена IL-10 у женщин с задержкой роста плода / П.Л. Милеева, Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля "Молодые ученые - развитию Ивановской области". – Иваново, 2017. – С. 174–175.
12.Аллельный полиморфизм генов некоторых цитокинов / П.Л. Милеева, Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля "Молодые ученые - развитию Ивановской области". – Иваново, 2017. – С. 20–23.
13.Продукция IL-10 плацентарными макрофагами в зависимости от полиморфизма IL-10 / П.Л. Милеева, Д.Н. Воронин, Е.Л. Бойко, И.Н. Фетисова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13(22), № 2. – С. 409–410.
14.Молекулярно-генетические маркеры наследственной предрасположенности к задержке роста плода / Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, И.Н. Фетисова, Д.Н. Воронин, П.Л. Милеева // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – Приложение. – С. 13.
15.Прогнозирование задержки роста плода и рождения ребенка с задержкой внутриутробного развития на основании изучения полиморфизма гена IL-10 у беременных женщин /П.Л. Милеева, Е.Л. Бойко, Н.В. Харламова, М.А. Ананьева, Н.А. Шилова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. – Т. 64(4), № 4. – С. 196.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ - доверительный интервал
ЗРП - задержка роста плода
МКБ-10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра
ОР - относительный риск
ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
УЗИ - ультразвуковое исследование
αФП - альфа-фетопротеин
ЦНС - центральная нервная система
A - аденин
C - цитозин
G - гуанин
IL - интерлейкин
M-CSF - макрофагальный колониестимулирующий фактор
MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктазу
MTRR - метионин-синтаза-редуктаза
NF-*κB* - ядерный фактор «каппа-би»
PAI-1 - ингибитор активации плазминогена первого типа
ROC-анализ - receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника
SNP - однонуклеотидный полиморфизм
T - тимин
Th1-типа - Т-хелперы 1 типа
Th2-типа - Т-хелперы 2 типа