

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ОЖИРЕНИИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ

Тарасенко Константин Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

E-mail: kons-tarassenko@yandex.ru

Одним из патогенетических механизмов развития ожирения является системное воспаление с замедленным течением, которое существенно влияет на инсулинорезистентность – снижение биологического ответа клеток на метаболические эффекты инсулина [1,2,3]. Факторами, вызывающими системную воспалительную реакцию, являются активированные макрофаги, моноциты, нейтрофилы, а также микрочастицы плацентарной мембраны [4]. Воспалительную реакцию жировой ткани инициирует макрофагальная инфильтрация в ответ на избыточное накопление липидов в адипоцитах, что подтверждает преимущественная локализация макрофагов вокруг гипертрофированных и погибших адипоцитов [2].

Системное воспаление жировой ткани предупреждает дальнейшее прогрессирование ожирения, так как ингибирует многие факторы адипоцитов и избавляет от избытка энергетических субстратов [5]. Патофизиологические механизмы системного воспаления вносят существенный вклад в развитие осложнений беременности [4]. Основными цитокинами, выполняющие роль медиаторов воспаления и иммунного ответа, являются фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Стоит отметить, что клеткам амниона также присуща способность продуцировать ИЛ-6, который обладает выраженным влиянием на синтез гепатоцитами белков острой фазы [6].

Цель исследования – оценить уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и вчСРБ в крови у беременных женщин с ожирением различной степени как критерии системного воспаления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 69 беременных женщин с ожирением I степени, 35 беременных с ожирением II степени и 9 беременных женщин с ожирением III степени в первом триместре беременности. Контрольную группу составляли 29 беременных женщин с физиологической массой тела. Степень ожирения у беременных женщин определяли по методу [7]. Все беременные женщины дали информированное

согласие на участие в исследовании. Исследование проводили на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 и Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия». Системное воспаление оценивали по уровню следующих цитокинов – ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также вчСРБ. Концентрацию вчСРБ определяли с помощью тест-системы CRP ELISA (DRG, США), концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α – иммуноферментным методом с помощью тест-системы (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Кровь для исследования забирали у обследуемых женщин из локтевой вены натощак. Статистический анализ материалов исследования проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6,0 (StatSoft, США) и методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что у беременных женщин с ожирением I степени содержание ФНО- α в крови достоверно в среднем в 1,78 раза превышало контрольные величины ($p < 0,05$). У беременных женщин с ожирением II степени уровень ФНО- α был выше в 1,5 раза ($p < 0,05$), а при ожирении III степени данный показатель существенно не отличался по сравнению с контролем (таблица).

Следовательно, ожирение у беременных женщин связано с повышением продукции ФНО- α в крови, которое с прогрессированием тяжести ожирения уменьшается, особенно при ожирении III степени. Возможно, данный тип реакции отражает пусковую роль ФНО- α в развитии системного воспаления. Согласно теории последовательного системного воспалительного ответа ФНО- α активирует секрецию ИЛ-1 β , затем ИЛ-6, который обратно тормозит секрецию ФНО- α [8]. Уровень ИЛ-1 β в крови у беременных женщин при ожирении I и II степени достоверно увеличился на 75,7% и 119,7% соответственно ($p < 0,05$), а у беременных женщин с ожирением III степени он существенно не отличался по сравнению с контролем (таблица). По нашим данным, концентрация ИЛ-6 у женщин при ожирении I степени достоверно увеличилась на 76,2 % против контрольных значений ($p < 0,05$). Максимальное содержание ИЛ-6 в крови наблюдалось у беременных женщин с ожирением II степени, которое превышало в 2,1 раза его уровень у беременных женщин с физиологической массой тела ($p < 0,05$). У беременных с ожирением III степени наблюдалось достоверное уменьшение содержания цитокина ИЛ-6 в крови по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Вероятно, оно обусловлено прогрессированием воспаления и апоптоза адипоцитов [2]. Эта часть наших исследований, относительно изменений ИЛ-6, подтверждает данные

других авторов о повышении его уровня более чем в 2 раза у беременных с гестационным ожирением по сравнению с контрольной группой [9].

Цитокины обеспечивают связь между макрофагами и другими клетками организма, в частности гепатоцитами, которые под их влиянием усиливают синтез острофазных белков. В эксперименте показано, что введение крысам ИЛ-1 β вызывает характерную для воспаления лейкоцитарную реакцию [10].

Маркером локальных и системных воспалительных изменений является высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), который отличается высокой диагностической ценностью [6]. О тесной связи массы жировой ткани со степенью выраженности воспаления может свидетельствовать характер изменений уровня вчСРБ у беременных с различной степенью ожирения: при I степени ожирения данный показатель увеличился на 44,2% ($p < 0,05$), а при ожирении II и III степени – на 84,7% и 86,3% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Рост содержания вчСРБ у беременных женщин с более выраженной степенью ожирения отражает прогрессирование низкоинтенсивного воспаления жировой ткани. Доказано, что чрезмерное накопление в адипоцитах крупных липидных вакуолей создает неблагоприятные условия для гемодинамики в жировой ткани и усиливает апоптоз [11]. Стоит отметить, что в сферу влияния цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) входят эндотелиоциты, что может инициировать развитие эндотелиальной дисфункции.

Оценивая в целом изменения цитокинового профиля у беременных женщин при ожирении, необходимо учитывать также влияние повышенной секреции цитокинов на инсулинорезистентность, которая определяет продукцию энергии эндогенным путем [12]. Хроническое субклиническое системное воспаление является компонентом синдрома инсулинорезистентности [13]. Повышение содержания ФНО- α сочетается с инсулинорезистентностью, увеличением концентрации ИЛ-6 и вчСРБ, а также с ускорением апоптоза [14,15]. ФНО- α тормозит экспрессию гена глюкозного транспортера GLUT-4, то есть осуществляет контринсулярное действие. Усиление продукции ИЛ-6 ассоциируется с инсулинорезистентностью и снижением секреции адипонектина, который повышает чувствительность клеток к инсулину, а его недостаточность неблагоприятно влияет на энергетическое обеспечение клеток [16].

Таким образом, активация синтеза провоспалительных цитокинов наиболее выражена у беременных женщин с ожирением I и II ступени и значительно меньше – у беременных с ожирением III степени из-за усиления апоптоза, что подтверждает пусковую роль цитокинов в механизме развития системного воспаления.

Таблица

Содержание цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови беременных женщин с ожирением разной степени ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени
ФНО- α , пг/мл	3,86 \pm 0,55 (n=29)	6,89 \pm 0,66* (n=69)	5,71 \pm 0,72* (n=35)	4,90 \pm 1,59 (n=9)
Интерлейкин-1 β , пг/мл	8,37 \pm 1,38 (n=9)	14,71 \pm 1,97* (n=43)	18,39 \pm 4,31* (n=20)	11,78 \pm 3,11 (n=4)
Интерлейкин-6, пг/мл	8,91 \pm 1,47 (n=9)	15,70 \pm 2,68* (n=43)	18,49 \pm 2,26* (n=20)	4,48 \pm 0,28* (n=4)
вчСРБ, мг/л	7,58 \pm 0,97 (n=29)	10,93 \pm 0,68* (n=69)	14,0 \pm 0,96* (n=35)	14,12 \pm 1,79* (n=9)

Примечания: * – отличия достоверны при сравнении с к контрольной группой ($p < 0,05$); n – количество наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стивент Э. Шелсон. Воспаление и инсулинорезистентность / Стивент Э. Шелсон, Лии Джонусоон, Алисон Б. Голдфайн // Журнал клинических исследований. – 2006. – Т.116(7). – С.1793–1801.
2. Шварц В. Воспаление жировой ткани (часть 2). Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – №5. – С.99-109.
3. Расин М.С. Метаболический синдром – болезнь хронического низкоинтенсивного системного воспаления / М.С. Расин, А.В. Лавренко, О.А. Борзих и др. // Укр. терапевт. журнал. – 2011. – №4. – С.56-62.
4. Ломова Н.А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) / Н.А. Ломова, Н.В. Орджоникидзе, Н.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С.23-27.
5. Кайдашев И.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как фактор развития болезней цивилизации / И.П. Кайдашев // Укр. мед. часопис. – 2013. – №5.(97). – С.103-108.
6. Якобияк М. Імунологія (переклад з польської за ред. проф. В.В. Чоп'як). – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
7. Луценко Н.С. Беременность и роды у женщин с ожирением / Н.С. Луценко. – К.: Здоров'я, 1986. – 112 с.
8. Бурместр Г.Р. Наглядная иммунология. Пер. с англ. / Г.Р. Бурместр, А. Пецутто. – М: БИНОМ, 2007. – 320 с.
9. Коломійцева А.Г. Особливості показників гормонів та цитокінів при гестаційному ожирінні вагітних жінок / А.Г. Коломійцева, М.А. Лизин, С.Л. Степанко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – №1. – С. 76-79.
10. Коплик Е.В. Воздействие интерлейкина-1 β на лейкоцитарные показатели периферической крови при острой стрессорной нагрузке у крыс с разными поведенческими характеристиками / Е.В. Коплик, С.С. Перцов, Л.С. Калиниченко // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2013. – Т.156, №10. – С.419-425.
11. Ожирение: патофизиология, диагностика, лечение / Я. Татонь. – Варшава: Польское медицинское издательство, 1981. – 363 с.
12. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма / С.В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №3. – С.31-34.

13. Festa A. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. Jr. D'Agostino, G. Howard et al. // *Circulation*. – 2000. – V.102. P.42-47.
14. Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue / S.W. Coppack // *Proc. Nutr. Soc.* – 2001. – V.60. P.349-356.
15. Hotamisligil G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science*. – 1993. – V.259. – P.87-91.
16. Клебанова Е.М. Значение жировой ткани и её гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2-го типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин, Е.М. Кремнинская // *Клиническая медицина*. – 2007. – №7. – С.20-27.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ОЖИРЕНИИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ

К.В. Тарасенко

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и вчСРБ в крови у беременных женщин с ожирением различной степени как критерии системного воспаления.

У беременных женщин с ожирением разной степени активация синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) наиболее выражена при ожирении I и II степени. Содержание ФНО- α в сыворотке крови беременных женщин с ожирением I степени в среднем в два раза превышало его уровень в контрольной группе беременных с физиологической массой тела. Концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови беременных женщин с ожирением была достоверно выше, чем в контроле. Уменьшение продукции цитокинов у беременных с ожирением III степени, вероятно, связано с усилением апоптоза адипоцитов. Характер изменений содержания цитокинов при ожирении разной степени тяжести согласуется с теорией последовательного системного воспалительного ответа и пусковой ролью ФНО- α в его формировании. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови беременных женщин возрастает с увеличением степени ожирения и характеризует прогрессирование низкоинтенсивного системного воспаления жировой ткани.

Ключевые слова: беременность, ожирение разной степени, системное воспаление, цитокиновый профиль, высокочувствительный С-реактивный белок

CYTOKINE PROFILE IN PREGNANT WOMEN OF DIFFERENT OBESITY CLASSES

K. V. Tarasenko

Department of Obstetrics and Gynecology №1, Higher State Medical Institution “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava, Ukraine

ABSTRACT

The aim of the present study was to assess levels of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in blood of pregnant women of different obesity classes as criteria of systemic inflammation.

Upregulation of synthesis of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) is most marked in pregnant women of class I and class II obesity. Concentrations of TNF- α in blood serum of pregnant women of class I and class II obesity were significantly higher (2 times and 1,5 times, respectively) than in the control group of pregnant women with normal body mass. Concentrations of IL-1 β and IL-6 in blood of pregnant women of class I and class II obesity was significantly higher than in the control group. Decrease of synthesis of the key proinflammatory cytokine IL-1 β in pregnant women of class III obesity was probably associated with an increased apoptosis of adipocytes. The pattern of varying cytokine concentrations in different obesity classes is consistent with the theory of the sequential systemic inflammatory response and the triggering role of TNF- α in its initiation. Levels of hs-CRP in blood serum of pregnant women rise with increased severity of obesity and indicate progression of low-intensity systemic inflammation of adipose tissue.

Key words: pregnancy, different obesity classes, systemic inflammation, cytokines, high sensitivity C-reactive protein