

**Махалова Г.О., Михайлова Е.А., Кшнясева С.К., Константинова О.Д.,
Жеребятъева О.О., Фомина М.В., Первушина Л.А., Азнабаева Л.М.,
Киргизова С.Б., Ляшенко И.Э.**

Оренбургский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия
E-mail: lokkylo@yandex.ru

ГИПОБАРИЧЕСКАЯ ГИПОКСИТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО БИОТОПА ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

В клинической медицине широко применяются различные методы гипоксической адаптации в качестве немедикаментозного средства коррекции функционального состояния. В исследование был включен биологический материал 90 женщин, планирующих беременность. Авторами было оценено влияние гипобарической гипокситерапии в комплексной прегравидарной подготовке на нормализацию уровней цитокинов в цервикальном отделяемом у женщин с привычным невынашиванием плода. Концентрации ИЛ-1 β и γ -IFN осуществляли с помощью твердофазного метода ИФА, с использованием наборов реагентов фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Гипобарическое лечение осуществляли в российской медицинской вакуумной установке – барокамера «Урал-1».

У пациенток, перед планируемой беременностью уровень ИЛ-1 β составил в среднем $40,7 \pm 2,8$ пг/мл, а концентрация INF- γ – $46,0 \pm 2,3$ пг/мл. При сравнительной оценке с показателями здоровых было установлено, что данные значения превышают уровни исследуемых маркеров у здоровых женщин. У пациенток, лечившихся в условиях барокамеры, отмечено снижение, по сравнению с исходным, содержания провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ-1 β определялся в среднем в концентрации $17,9 \pm 2,8$ пг/мл. Что касается изменения концентрации INF- γ , то уровень его достоверно снижался после гипобаротерапии и составил $6,1 \pm 1,3$ пг/мл.

Авторами по результатам работы была отработана методика гипобарической гипокситерапии, подходящая для лечения этой группы пациенток. Суть методики заключается в том, что включение в комплексную прегравидарную подготовку 22-х сеансов ГПГ в течение 2-х часов ежедневно может быть целесообразным, так как приводит к снижению уровней провоспалительных цитокинов, приближая их к уровню здоровых женщин.

Ключевые слова: цитокины, гипобаротерапия, невынашивание плода.

Невынашивание беременности составляет от 2 до 5% перинатальной заболеваемости. Этиология данного осложнения разнообразна и зависит от многих факторов [1], [5], [7], [16]. Успешное протекание беременности у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе возможно при детальном учете и устранении основных причин [4], [7], [8], [13] и мониторинге показателей гестации. Перспективным направлением, способствующим решению проблемы невынашивания беременности, является грамотная прегравидарная подготовка [6], [9]. Ранее было показано [3], [10], [11], что у женщин с микробными генитальными воспалениями в анамнезе даже после рациональной антибиотикотерапии длительно сохраняются изменения в цитокиновом статусе. Цитокиновый дисбаланс является одним из молекулярных механизмов прерывания беременности [2], [12], [14], [15]. В поиске факторов, реабилитирующих постмикробное

изменение цитокинов было предложено гипобарическое гипоксическое воздействие.

Цель работы: оценить влияние гипобарической гипокситерапии на концентрацию интерлейкинов в мукозальном секрете шейки матки женщин с привычным невынашиванием беременности.

Материалы и методы

В условиях женской консультации на базе ГАУЗ ООКБ №2 было обследовано 90 женщин, планирующих беременность, из которых 36 была назначена стандартная, согласно приказа №572 от 2012 года, подготовительная терапия, а 44 – таковая была дополнена проведением двухчасового ежедневного лечения в барокамере: двадцать два 2-х часовых сеанса гипобаротерапии на высоте 3,5 тыс. метров.

При отборе пациенток руководствовались методическими рекомендациями МЗ РСФСР

(1989). Гипобарическое лечение осуществляли в отечественной медицинской вакуумной установке – барокамера «Урал-1». Для выключения в работу пациентки должны были соответствовать следующим критериям: детородный возраст (от 18 до 45 лет), наличие репродуктивной потери в анамнезе, излеченность от микробных урогенитальных воспалений не менее полугода, отсутствие тяжелой экстрагенитальной и генитальной патологии, являющейся противопоказанием к вынашиванию беременности, отсутствие противопоказаний к гипобарической гипокситерапии (ГПГ). Все женщины, вошедшие в исследование дали информированное согласие на проведение гипобарического лечения. Критерии исключения: тяжелые соматические, психические и инфекционные заболевания.

Определение массовых концентраций ИЛ-1 β и γ -IFN осуществляли до и после курса прегравидарной подготовки с помощью твердофазного метода ИФА, с использованием наборов реагентов фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Реактивы разводились в соответствии с инструкцией по их применению. Исследовались дубликаты всех образцов, для избежания искажения результатов. Результаты получали после измерения оптической плотности проб на планшетном вертикальном фотометре Multiskan Labsystems (Финляндия) при длине волны 450 нм. Цервикальный секрет для исследования у

всех женщин забирался на 10 день цикла ложкой Фолькмана вместимостью 0,025 мл и разведенное 1:200 в 0,9% растворе хлорида натрия. Статистическая обработка данных выполнена с использованием методов вариационной статистики в специализированной программе.

Результаты и их обсуждение

У пациенток, получавших стандартную подготовку перед планируемой беременностью уровень ИЛ-1 β составил в среднем $40,7 \pm 2,8$ пг/мл, а концентрация INF- γ – $46,0 \pm 2,3$ пг/мл, что превышает аналогичные показатели у здоровых женщин. У пациенток второй группы, лечившихся в условиях барокамеры, отмечено снижение, по сравнению с исходным, содержания провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ-1 β определялся в среднем в концентрации $17,9 \pm 2,8$ пг/мл. Что касается изменения концентрации INF- γ , то уровень его достоверно снижался после гипобаротерапии составил $6,1 \pm 1,3$ пг/мл.

Заключение

Результаты показали, что включение в комплексную прегравидарную подготовку 22-х сеансов ГПГ в течение 2-х часов ежедневно может быть целесообразным, так как приводит к снижению уровней провоспалительных цитокинов, приближая их к уровню здоровых женщин.

15.06.2017

Список литературы:

1. Алгоритм ведения пациенток с неразвивающейся беременностью // Тезисы научно-практ. конф. «Невынашивание беременности и недоношенный ребенок». – Петрозаводск, – 2002. – с. 184-185.
2. Аспекты невынашивания беременности (по материалам г. Казани) (Галиуллин А.Н.) // Тезисы международного симпозиума «Актуальные вопросы репродуктивного здоровья в условиях антропогенного загрязнения». – Казань. – 2001, С. 106-107.
3. Илизарова Н.А., Маринкин И.О., Агеева Т.А., Бгатова Н.П., Кулешов В.М., Айдагулова С.В. Ультраструктурные и иммуногистохимические маркеры индукции секреторной активности эндометрия при привычном невынашивании беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148. – №10. – С. 341 – 346.
4. Курносенко И.В., Спиридонова К.С., Долгушина В.Ф., Мезенцева Е.А., Долгушин И.И. Иммунные маркеры внутриматочной инфекции у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9. №1(1) (18). С. 121-12
5. Михайлова Е.А., Махалова Г.О., Жеребятъева О.О., Мионов А.Ю., Кшнясева С.К., Константинова О.Д., Киргизова С.Б., Фомина М.В. Уровень цитокинов в цервикальном отделяемом женщин после курса гипобаротерапии // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10. №2(1) (19). С.362-364
6. Способ прогнозирования развития репродуктивных нарушений // Михайлова Е.А., Сетко Н.П., Жеребятъева О.О., Воронина Л.Г., Махалова Г.О., Первушина Л.А., Мионов А.Ю., Константинова О.Д., Харсеева Г.Г., Махалов В.Ю., Пострелко М.Д / Патент РФ на изобретение №2 495 431 от 05.07.2012 г.
7. Способ прогнозирования развития репродуктивных нарушений // Михайлова Е.А., Сетко Н.П., Жеребятъева О.О., Воронина Л.Г., Махалова Г.О., Первушина Л.А., Мионов А.Ю., Константинова О.Д., Харсеева Г.Г., Махалов В.Ю., Пострелко М.Д / Патент РФ на изобретение №2 495 431 от 05.07.2012 г.
8. Штиль О.О. Клинико-иммунологическая характеристика течения урогенитальной гонококковой инфекции у мужчин: дис... к-та мед. наук: Оренбург, 2010. 152 с.
9. Aktas, G. Ultrastructural immunolocalization of basic fibroblast growth factor in fibroblasts and extracellular matrix. / G. Aktas, R. Kayton// Histochem. CellBiol. 2000. – Vol.113, №3. – Pp. 227-233.

10. Aleffi, S. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. / S. Aleffi, I. Petrai, C. Bertolani, et al. // *Hepatology*. 2005. – Vol. 42, №6. – Pp. 1339-1348.
11. Ben-Yair, E. Tumour necrosis factor alpha binding to human and mouse trophoblast. / E. Ben-Yair, A. Less, S. Lev et al. // *Cytokine*. 1997. – Vol.9, №11. -Pp. 830-836.
12. Boehm, U. Cellular responses to interferon-gamma. / U. Boehm, T. Klamp, M. Groot et al. // *Annu. Rev. Immunol.* 1997. – №; 15. – Pp.749-795.
13. Bos, R. Hypoxia-inducible factor-1 alpha is associated with angiogenesis, and expression of bFGF, PDGF-BB, and EGFR in invasive breast cancer. / R. Bos, P.J. van Diest, J.S. de Jong et al. // *Histopathology*. 2005. – Vol.46, №1. – Pp. 1-6.
14. Miller, C.H. Elevated factor VII as a risk factor for recurrent fetal loss. Relationship to factor VII gene polymorphisms. / C.H. Miller, C. De Staercke, J. Benson et al. // *Thromb. Haemost.* 2005. – Vol.93, №6. – Pp. 1089-1094.
15. Nakayama, M. Repression of heme oxygenase-1 by hypoxia in vascular endothelial cells. / M. Nakayama, K. Takahashi, T. Kitamuro et al. // *Biochem. Bio-phys. Res. Commun.*-2000,-Vol.271, №3.-Pp. 665-671.
16. Panchenko, M.V. Induction of heme oxygenase-1 by hypoxia and free radicals in human dermal fibroblasts. / M.V. Panchenko, H.W. Farber, J.H. Korn // *Am. J. Physiol. CellPhysiol.* 2000. – Vol. 278, №1. – Pp. C92-C101.

Сведения об авторах:

Махалова Галина Олеговна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии
Оренбургского государственного медицинского университета Минздрава России
460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6, e-mail: lokkylo@yandex.ru

Михайлова Елена Алексеевна, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии,
иммунологии Оренбургского государственного медицинского университета Минздрава России,
доктор биологических наук доцент
460014, г. Оренбург, ул. Советская 6, e-mail:lELEnaalekseevna@yandex.ru

Кшнясева Светлана Константиновна, доцент кафедры акушерства и гинекологии
Оренбургского государственного медицинского университета Минздрава России, доктор медицинских наук
460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6, e-mail: k_ginec@orgma.ru

Константинова Ольга Дмитриевна, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
Оренбургского государственного медицинского университета Минздрава России, доктор медицинских наук
460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6, e-mail: k_ginec@orgma.ru

Жеребятъева Ольга Олеговна, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии
Оренбургского государственного медицинского университета Минздрава России, кандидат медицинских наук
460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6, e-mail: fenixmihail@yandex.ru

Первушина Лилия Алексеевна, доцент кафедры акушерства и гинекологии
Оренбургского государственного медицинского университета Минздрава России, кандидат медицинских наук
460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6, e-mail: k_ginec@orgma.ru

Фомина Марина Викторовна, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии
Оренбургского государственного медицинского университета Минздрава России, кандидат медицинских наук
460000, Оренбург, ул. М. Горького, 45, e-mail: fomina_m.v@mail.ru

Азнабаева Лилия Мидехатовна, доцент Оренбургского государственного медицинского университета
Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент
460000, Оренбург, ул. М. Горького, 45, e-mail: lkhus@ya.ru

Киргизова Светлана Борисовна, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Оренбургского
государственного медицинского университета Минздрава России, кандидат биологических наук
460000, г. Оренбург, ул. М. Горького, 45, e-mail: infosector@mail.ru

Ляшенко Ирина Эдуардовна, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии
Оренбургского государственного медицинского университета Минздрава России,
кандидат медицинских наук
460000, г. Оренбург, ул. М. Горького, 45, e-mail: infosector@mail.ru