

Статья поступила в редакцию 23.10.2016 г.

Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г.,
Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Гришкевич Е.В.
Кемеровский государственный медицинский университет,
Институт экологии человека СО РАН,
Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой,
г. Кемерово

ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ АНТИТЕЛ К ЭСТРАДИОЛУ, ПРОГЕСТЕРОНУ И БЕНЗО[А]ПИРЕНУ КАК ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования – определение пороговых значений антител (АТ) Ig классов А и G к эстрадиолу (ЭС), прогестерону (ПГ) и бензо[а]пирену (БП), как факторов риска преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) при недоношенной беременности.

Проведено ретроспективное, сравнительное, аналитическое исследование. В исследование включены 149 пациенток, I группу составили женщины с ПИОВ в сроке 22-36,6 недель (n = 68), II группу – женщины без ПИОВ в сроки 22-36,6 недель (n = 81).

Выявлены статистически значимые отличия в образовании АТ к ЭС у женщин I группы по сравнению с женщинами II группы. Уровень IgA АТ-ЭС > 5 является фактором риска ПИОВ в сроках 22-36,6 недель.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО); преждевременные роды (ПР); антитела; бензо[а]пирен; эстрадиол; прогестерон.

Artimuk N.V., Elizarova N.N., Polenok E.G., Kolesnikova N.B., Pavlovskaya D.V., Grishkevich E.V.

Kemerovo State Medical University,
Institute of Human Ecology Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
Regional Clinical Perinatal Center of LA Reshetova, Kemerovo

**LIMITED MEANINGS OF ANTIBODIES TO ESTRADIOL, PROGESTERONE
AND BENZO[A]PYRENE AS A RISK FACTOR FOR PREMATURE RUPTURE
OF MEMBRANES IN WOMEN WITH PRETERM PREGNANCY**

The aim of this study was to determine the limits of antibodies Ig classes A and G to estradiol (Es), progesterone (Pg), and benzo[a]pyrene (Bp) as a risk factors for premature rupture of membranes (PROM) in preterm pregnancy.

A retrospective, comparative, analytical study was taken. The study included 149 patients, group I consisted of women with PROM at 22-36,6 weeks of gestation (n = 68), group II – women without PROM in terms 22-36,6 weeks (n = 81).

Statistically significant differences in the formation of antibodies Ig to Es were observed in women in group I in comparison with women in group II. If IgA level to Es is > 5, it's a risk factor of PROM in terms 22-36,6 weeks.

KEY WORDS: premature rupture of membranes (PROM); preterm labour; antibodies; benzo[a]pyrene; estradiol; progesterone.

Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) встречается в 3 % случаев от общего числа всех беременностей. А при недоношенной беременности ПИОВ более чем в 50 % случаев приводит к преждевременным родам [1-3].

Значительная часть необъяснимых осложнений беременности может быть связана с агрессивным иммунным ответом матери по отношению к плоду. Согласно данным отечественных авторов, эстрадиол и прогестерон участвуют как в специфических, так и в неспецифических реакциях организма. Благодаря сбалансированному действию этих гормонов предупреждаются антифетальные иммунные реакции, и обеспечивается достаточный уровень антимикробной резистентности организма матери [4].

Общеизвестно, что экологическая обстановка влияет на течение беременности путем воздействия на иммунитет. Эта связь объясняется, прежде всего, урбанизацией и стремительным развитием промышленного производства. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) широко распространены в виде канцерогенных загрязняющих веществ, выбрасываемых в окружающую среду при процессах горения (табачный дым; сжигание древесины, угля или других биомасс; автомобильный транспорт, асфальт, каменноугольные смолы). Одним из распространенных гормоноподобных ксенобиотиков (ГПК), относящихся к ПАУ, является бензо[а]пирен (БП). Как и многие ГПК, метаболиты БП при попадании в организм способны конкурентно связываться с рецепторами к половым стероидам, чаще всего с эстрогеновыми, стимулируя или блокируя действие эстрогенов и, тем самым, вызывая эндокринные нарушения [5].

БП вызывает дисбаланс в секреции стероидных гормонов и стимулирует образование антител (АТ) к эстрадиолу (ЭС) и прогестерону (ПГ) [6-8].

Беременные женщины подвергаются воздействию ПАУ и, соответственно, риску воздействия этих токсинов. БП вызывает мутации в структуре ДНК, что может способствовать задержке внутриутробного развития плода (ЗВУРП) или других аномалий развития через воздействие на плацентарные клетки [9].

Однако в настоящее время не изучено влияние наличия АТ к стероидным гормонам и БП при ПР и ПИОВ в недоношенном сроке.

Цель исследования — провести анализ пороговых значений антител Ig классов А и G к ЭС, ПГ и БП как факторов риска преждевременного разрыва плодных оболочек в 22-36,6 недель.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное, сравнительное, аналитическое исследование у 149 беременных женщин в

сроке 22-36,6 недель на базе Кемеровского областного клинического перинатального центра имени проф. Л.А. Решетовой в 2015-2016 гг. I группу составили женщины с ПИОВ в сроке 22-36,6 недель (n = 68), II группу — женщины с физиологически протекающей беременностью, без ПИОВ в сроки 22-36,6 недель (n = 81). Критерии включения в I группу: ПИОВ в сроки 22-36,6 недель беременности; спонтанная беременность; добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из I группы: доношенная беременность (37 недель и более), отсутствие ПИОВ / ранняя амниотомия в родах в сроке 22-36,6 недель; беременность, наступившая с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ) / в результате стимуляции овуляции; отказ от участия в исследовании. Критерии включения во II группу: срок беременности на момент забора крови 22-36,6 недель; отсутствие ПИОВ в 22-36,6 недель; своевременное излитие околоплодных вод в настоящих родах / своевременная амниотомия. Критерии исключения из II группы: срок беременности на момент забора крови 37 недель и более; беременность, наступившая с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ) / стимуляция овуляции; ПИОВ / ранняя амниотомия в родах в сроке 22-36,6 недель; привычное невынашивание беременности в анамнезе; наличие системных аутоиммунных заболеваний.

Забор крови в обеих группах проводился в сроки — 22-36,6 недель, у женщин I группы при подтверждении факта ПИОВ.

Средний возраст женщин в I группе — $28,9 \pm 5,6$ лет; во II группе — $31,5 \pm 5,4$ лет ($p = 0,048$). Вес на момент забора крови $74,9 \pm 17,7$ кг и $78,2 \pm 18,1$ кг в группах, соответственно ($p = 0,202$). Рост в I группе — $1,7 \pm 0,1$ см; во II группе — $1,6 \pm 0,1$ см ($p = 0,235$).

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие. С помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-Прогестерон» определяли концентрацию ЭС и ПГ согласно инструкции по применению.

С помощью ИФА (иммуноферментного анализа) проводили определение IgA и IgG АТ к ЭС, ПГ и БП. Исследование проводилось на базе лаборатории иммунохимии ФГБНУН Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 6.0. Характер распределения данных оценивали с помощью W критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам, имеющим ненормальное распределение, использовался критерий Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки различий

Корреспонденцию адресовать:

ЕЛИЗАРОВА Наталья Николаевна,
ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
Тел.: +7-950-261-40-58.
E-mail: gkokb@mail.ru

относительных величин использовали критерий хи-квадрат (χ^2) при уровне значимости $p < 0,05$. Если число ожидаемого явления меньше 10 хотя бы в одной ячейке, рассчитывался критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса. Для выявления пороговых значений уровней АТ (cut-off) был проведен ROC-анализ и рассчитаны величины АUC, характеризующие прогностическую значимость показателей [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

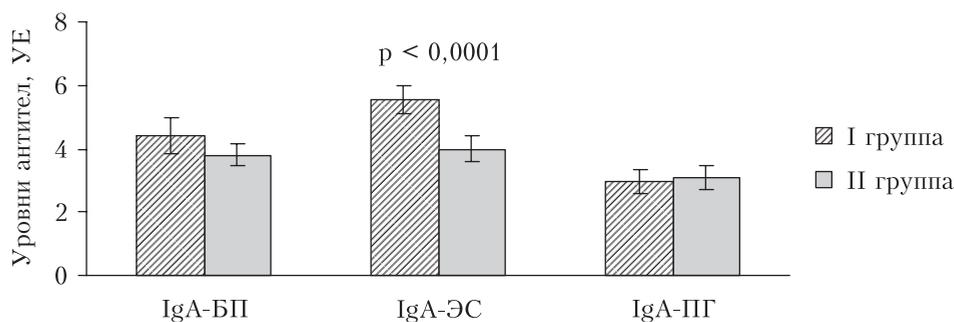
Полученные данные АТ Ig классов А и G к ЭС и ПГ, БП наглядно изображены на рисунках 1 и 2. Уровень антител IgA к ЭС был статистически значимо выше у женщин I группы по сравнению с женщинами II группы ($p = 0,002$). Достоверных отличий между IgA к ПГ в исследуемых группах не было ($p = 0,766$). При анализе IgA к БП выявлено, что количество антител к нему в I группе выше, чем во II-й, но статистических различий между группами не выявлено ($p = 0,188$). Количество антител IgG к ЭС

у женщин I группы было ниже, чем у женщин II группы, однако статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,511$). Уровень антител Ig класса G к ПГ в группах статистически значимо не различался ($p = 0,986$). Относительно уровня IgG к БП у женщин обеих групп статистически значимых отличий между группами также не выявлено.

С помощью ROC-анализа определили критические точки — границы между нормой и патологией по выявленным значениям уровней АТ и гормонов в обследованных группах. Рассчитали величину АUC для каждого маркера и риски возникновения (OR) ПИОВ при определенных уровнях АТ, превышающих или не достигающих этих критических точек (табл. 1).

Повышенный уровень антител IgA-ЭС > 5 наблюдался статистически значимо чаще в I группе (61,8 %) по сравнению со II группой (32,1 %) ($p < 0,001$; АUC = 0,69). Это говорит о том, что этот показатель является хорошим классификатором, а OR составляет 3,4.

Рисунок 1
Медианы IgA в I и II группах



Сведения об авторах:

ЕЛИЗАРОВА Наталья Николаевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: gkokb@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

ПОЛЕНОК Елена Геннадьевна, канд. фарм. наук, зав. лабораторией иммунохимии, ФГБУН Институт экологии человека СО РАН ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: ihe@list.ru

КОЛЕСНИКОВА Наталья Борисовна, канд. мед. наук, зам. директора по акушерской помощи, ГБУЗ КО «ОКПЦ им. Л.А. Решетовой»; ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kolesnikovanb@rambler.ru

ПАВЛОВСКАЯ Дина Владимировна, врач-гинеколог, зав. родовым отделением, ГБУЗ КО «ОКПЦ им. Л.А. Решетовой», г. Кемерово, Россия. E-mail: pavlovskaya.dina@mail.ru

ГРИШКЕВИЧ Елена Валентиновна, врач-гинеколог, зав. отделением патологии беременности, ГБУЗ КО «ОКПЦ им. Л.А. Решетовой», г. Кемерово, Россия. E-mail: d.grishkevich@gmail.com

Information about authors:

ELIZAROVA Natalia Nikolayevna, postgraduate student, the department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: gkokb@mail.ru

ARTIMUK Natalia Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

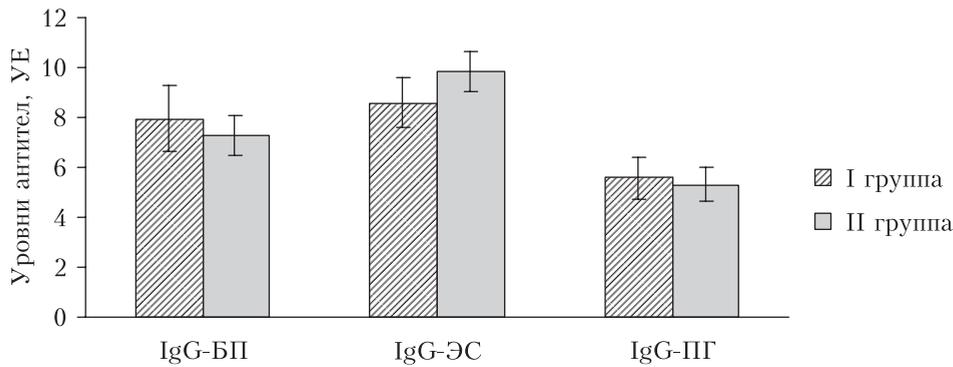
POLENOK Elena Gennadjevna, candidate of pharmacy sciences, chief of immunochemistry laboratory, Institute of Human Ecology SB RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: egpolenok@mail.ru

KOLESNIKOVA Natalia Borisovna, candidate of medical sciences, deputy director on obstetrics, Regional Clinical Perinatal Center of LA Reshetova, assistant, the department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kolesnikovanb@rambler.ru

PAVLOVSKAYA Dina Vladimirovna, gynecologist, head of the obstetrics department, Regional Clinical Perinatal Center of LA Reshetova, Kemerovo, Russia. E-mail: pavlovskaya.dina@mail.ru

GRISHKEVICH Elena Valentinovna, gynecologist, head of the pregnancy pathology department, Regional Clinical Perinatal Center of LA Reshetova, Kemerovo, Russia.

Рисунок 2
Медианы IgG в I и II группах



Выявив повышенные уровни антител IgA-ЭС, которые статистически значимо чаще встречались у женщин с ПРПО, мы сравнили медианы статистически значимых антител и их соотношений при высоких пороговых показателях (табл. 2).

При высоком соотношении IgA-ЭС > 5 видно, что медиана IgA-ЭС в опытной группе меньше (6,7 UE), чем в группе контроля (7,8 UE), однако статистически достоверной разницы между группами не выявлено ($p = 0,541$). Также при низком соотношении IgA-ЭС ≤ 5 медиана IgA-ЭС I группы (3,65 UE) статистически не отличалась от II группы (3,57 UE; $p = 0,731$).

В настоящем исследовании выявлено повышенное образование АТ IgA к ЭС у женщин с ПИОВ при недоношенной беременности. Однако наличие антител к ПГ и БП в группах статистически не различалось.

В исследовании Красильниковой К.С. (2012) при высоких значениях соотношений уровней АТ к бензо[а]пирену/эстрадиолу и прогестерону возрастают относительные риски возникновения патологии плода в 2-7 раз [1].

У зарубежных авторов имеются данные о роли ААТ к ПГ в генезе предменструального синдрома, аутоиммунного дерматита, рвоты беременных [12, 13].

Антитела к ПГ, согласно исследованиям Гладковой К.А. (2008), выявлены практически у половины женщин с привычными репродуктивными потерями и, по мнению автора, возможно это является одним из факторов, приводящих к привычному невынашиванию беременности [14].

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что пороговыми значениями антител при преждевременном излитии околоплодных вод у женщин в недоношенном сроке является нали-

Таблица 1
Частота встречаемости низких (\leq) и высоких (>) уровней АТ к БП, ЭС и ПГ у женщин I и II групп

АТ	I группа (n = 68) n/%	II группа (n = 81) n/%	χ^2 , p	OR 95% CI	AUC
IgA-ЭС ≤ 5	26/38,2	55/67,9	11,9	0,3 (0,1-0,6)	0,69
IgA-ЭС > 5	42/61,8	26/32,1	< 0,001	3,4 (1,7-6,7)	
IgA-ПГ ≤ 3	35/51,5	39/48,1	0,06	0,9 (0,5-1,7)	0,52
IgA-ПГ > 3	33/48,5	42/51,9	0,811	1,1 (0,6-2,2)	
IgA-БП ≤ 5	41/60,3	59/72,8	2,1	0,6 (0,3-1,1)	0,56
IgA-БП > 5	27/39,7	22/27,2	0,147	1,8 (0,9-3,5)	
IgG-ЭС ≤ 7	24/35,3	33/40,7	0,26	0,8 (0,4-1,5)	0,54
IgG-ЭС > 7	44/64,7	48/59,3	0,609	1,3 (0,6-2,5)	
IgG-ПГ ≤ 5	29/42,6	39/48,1	0,26	0,8 (0,4-1,5)	0,52
IgG-ПГ > 5	39/57,4	42/51,9	0,613	1,3 (0,7-2,4)	
IgG-БП ≤ 10	39/57,4	59/72,8	3,28	0,5 (0,3-0,9)	0,54
IgG-БП > 10	29/42,6	22/27,2	0,070	1,9 (1,0-3,9)	

Таблица 2
Медианы антител статистически значимых высоких пороговых показателей

Группы	IgA-ЭС ≤ 5	IgA-ЭС > 5
	Me IgA-ЭС	Me IgA-ЭС
I группа	3,65	6,7
II группа	3,57	7,8
p	0,731	0,541

чие IgA к ЭС более 5 UE, что, вероятно, указывает на существенную роль сенсибилизации к эстрогенам в развитии этого осложнения беременности. Определение антител к эстрогенам может расширить возможности прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Artimuk NV, Elizarova NN, Kolesnikova NB, Pavlovskaya DV, Chernyaeva VI. Peculiarities of pregnancy and delivery, the state of newborns in case of premature rupture of membranes and preterm pregnancy. *Gynecology*. 2016; 18(1): 64-67. Russian (Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Черняева В.И. Особенности беременности, родов и состояния новорожденных при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности // Гинекология. 2016. 18(1). С. 64-67.)
- Kuzibaeva RK, Hadartseva KA. The structure and incidence of premature births in nulliparous. *Journal of new medical technologies. The electronic edition*. 2015. 2. Publication 2-3. Access mode: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5118.pdf>. DOI: 10.12737/1081. Russian (Кузибаева Р.К., Хадарцева К.А. Структура и частота преждевременных родов у первородящих // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 2. Публикация 2-3. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5118.pdf>. DOI: 10.12737/10811)

3. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists /ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. ACOG Practice Bulletin N 160: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2016. P. 127.
4. Kuklina EM. Cellular and molecular mechanisms of immunomodulatory activity of reproductive hormones: Doctor biol. sci. abstracts diss. Perm, 2003. 27 p. Russian (Куклина Е.М. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующей активности репродуктивных гормонов: Автореф. дис. ... доктора биол. наук. Пермь, 2003. 27 с.)
5. Nikitin AI. Hormone-like xenobiotics and their role in the pathology of human reproductive function. *Human ecology.* 2006; (1): 9-16. Russian (Никитин А.И. Гормоноподобные ксенобиотики и их роль в патологии репродуктивной функции человека //Экология человека. 2006. № 1. С. 9-16.)
6. Le Vee M, Kolasa E, Jouan E, Collet N, Fardel O. Differentiation of human placental BeWo cells by the environmental contaminant benzo(a)pyrene. *Chem Biol Interact.* 2014; Mar 5. (210): 1-11. Doi: 10.1016/j.cbi.2013.12.004. Epub 2013 Dec 17.
7. Zhao Y, Chen X, Liu X, Ding Y, Gao R, Qiu Y, Wang Y, He J. Exposure of mice to benzo(a)pyrene impairs endometrial receptivity and reduces the number of implantation sites during early pregnancy. *Food Chem Toxicol.* 2014; Jul (69): 244-251. Doi: 10.1016/j.fct.2014.04.021. Epub 2014 Apr 24.
8. Glushkov AN. Immunological mechanisms of adaptation to the low-weight chemical compounds in onto-genesis. *Medical Hypotheses.* 2003; 61(3): 405-411.
9. Fadiel A, Epperson B, Shaw MI, Hamza A, Petito J, Naftolin F. Bioinformatic analysis of benzo-6-pyrene-induced damage to the human placental insulin-like growth factor-1 gene. *Reprod Sci.* 2013; Aug. 20(8): 917-928. Doi: 10.1177/1933719112468946. Epub 2013 Jan 23.
10. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev. Vet. Med.* 2000; (45): 23-41.
11. Krasynikova KS, Polenok YeG, Anosova TP, Anosov MP, Kostyanko MV, Raving LS, Nersesyan SL, Olennikova RV, Goreyeva YuV, Sutulina IM, Karas IYu, Glushkov AN. The characteristics of formation of antibodies to xeno- and endobiotics in women with inherent malformation of fetus. *Clinical laboratory diagnostics.* 2012; (4): 24-25. Russian (Красильникова К.С., Polenok Е.Г., Аносова Т.П., Аносов М.П., Костянко М.В., Равинг Л.С., Нерсесян С.Л., Оленникова Р.В., Гореева Ю.В., Сутулина И.М., Карась И.Ю., Глушков А.Н. Особенности образования антител к ксено- и эндобиотикам у женщин с врожденными пороками развития плода //Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 4. С. 24-25.)
12. Itsekson Alek M. Steroid hormone hypersensitivity: clinical presentation and management. *Fertil Steril.* 2011; (95): 2571-2573.
13. Bernstein IL, Bernstein DI, Lummus ZL, Bernstein JA. A case of progesterone-induced anaphylaxis, cyclic urticaria/angioedema, and autoimmune dermatitis. *J Womens Health (Larchmt).* 2011; Apr. 20(4): 643-648. Doi: 10.1089/jwh.2010.2468. Epub 2011 Mar 18.
14. Gladkova K.A. The role of sensitization to progesterone in the clinic habitual miscarriage of pregnancy: Candidate med. sci. abstracts diss. M., 2008. 23 p. Russian (Гладкова К.А. Роль сенсibilизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 23 с.)
15. Prieto-Garcia A, Sloane DE, Gargiulo AR, Feldweg AM, Castells M. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2011; (5): 1121-1129.

