

# ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ, СЕКРЕТИРУЕМЫХ ТКАНЬЮ ПЛАЦЕНТЫ, НА СЕКРЕЦИЮ ЦИТОКИНОВ МОНОЦИТОПОДОБНОЙ ЛИНИЕЙ КЛЕТОК ТНР-1

Онохина Я.С., Львова Т.Ю., Цицкарава Д.З.,  
Сельков С.А., Соколов Д.И.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Находясь в маточно-плацентарном кровотоке, моноциты подвергаются действию факторов, секретируемых тканью плаценты, которые влияют на их функциональное состояние при беременности. В настоящем исследовании на модели *in vitro* проведено сравнительное изучение влияния растворимых продуктов ткани плацент, полученных от женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью, на секрецию цитокинов моноцитоподобными клетками линии ТНР-1. Установлено, что секреция VEGF клетками линии ТНР-1 была выше, а секреция IL-6, IL-8 и MCP-1 была ниже в присутствии растворимых факторов ткани плацент третьего триместра беременности по сравнению с первым триместром беременности. Секреция IL-6 и MCP-1 клетками линии ТНР-1 была выше, а секреция растворимой формы рецептора TNFRII была ниже в присутствии растворимых факторов ткани плацент женщин с гестозом по сравнению с физиологической беременностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ ГК № 02.740.11.0711 и грантов Президента РФ № НШ-3594.2010.7 и МД-150.2011.7.

*Ключевые слова:* моноциты, макрофаги, цитокины, плацента, гестоз

## Адрес для переписки:

Соколов Дмитрий Игоревич  
д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории  
иммунологии с группой по диагностике СПИД  
ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии»  
им. Д.О. Отта  
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская  
линия, 3.  
Тел./факс: 8 (812) 328-98-50, 323-75-45.  
E-mail: Falcojigger@yandex.ru

## Авторы:

Онохина Я.С. — лаборант-исследователь  
лаборатории иммунологии с группой  
по диагностике СПИД ФГБУ «НИИ акушерства  
и гинекологии» им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург  
Львова Т.Ю. — лаборант-исследователь  
лаборатории иммунологии с группой  
по диагностике СПИД ФГБУ «НИИ акушерства  
и гинекологии» им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург  
Цицкарава Д.З. — ординатор лаборатории  
иммунологии с группой по диагностике СПИД  
ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии»  
им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург  
Сельков С.А. — д.м.н., профессор, заведующий  
лабораторией иммунологии с группой  
по диагностике СПИД ФГБУ «НИИ акушерства  
и гинекологии» им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург  
Соколов Д.И. — д.б.н., ведущий научный  
сотрудник лаборатории иммунологии с группой  
по диагностике СПИД ФГБУ «НИИ акушерства  
и гинекологии» им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

Поступила 09.10.2012

Отправлена на доработку 29.10.2012

Принята к печати 20.11.2012

# EFFECTS OF SECRETABLE PLACENTAL FACTORS UPON SECRETION OF CYTOKINES BY THP-1 MONOCYTE-LIKE CELLS

**Onokhina Ya.S., Lvova T.Yu., Tzitzkarava D.Z., Selkov S.A., Sokolov D.I.**

*D. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract.** Monocytes in fetoplacental circulation are exposed to factors secreted by placental tissue. These factors influence monocyte functions in pregnancy. In present study, an *in vitro* model (monocyte-like THP-1 cells) was used for assessing effects of soluble placental factors obtained from women with physiological pregnancies, or preeclampsia cases. The following effects of placental factors were revealed: increased secretion of VEGF by THP-1 cells along with decreased secretion of IL-6, IL-8 and MCP-1 under the influence of placental factors from the I. trimester of pregnancy in comparison with III. trimester. Secretion of IL-6 and MCP-1 by THP-1 cells was increased, and secretion of soluble TNFR2 was decreased upon co-cultivation with soluble placental factors from the women with preeclampsia, as compared with placental products from physiological pregnancies.

The work is supported by grants ГК № 02.740.11.0711 from Ministry of Education and Science, and НШ-3594.2010.7 grant from the President of Russian Federation. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 3, pp 227-234)

*Keywords: monocytes, macrophages, cytokines, placenta, preeclampsia*

---

## **Address for correspondence:**

Sokolov Dmitriy I.  
PhD, MD, Laboratory of Immunology with an AIDS Diagnostic Group, D. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology 199034, Russian Federation, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.  
Phone/fax: 7 (812) 328-98-50, 323-75-45.  
E-mail: Falcojugger@yandex.ru

---

## **Authors:**

Onokhina Ya.S., Investigator (Biologist), Laboratory of Immunology with an AIDS Diagnostic Group, D. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg  
Lvova T.Yu., Investigator (Biologist), Laboratory of Immunology with an AIDS Diagnostic Group, D. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg  
Zizkarava D.Z., Resident Physician, Laboratory of Immunology with an AIDS Diagnostic Group, D. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg  
Selkov S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Laboratory of Immunology with an AIDS Diagnostic Group, D. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg  
Sokolov D.I., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Immunology with an AIDS Diagnostic Group, D. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg

Received 09.10.2012  
Revision received 29.10.2012  
Accepted 20.11.2012

## Введение

Среди клеток, участвующих в формировании цитокиновой сети плаценты, существенную роль играют децидуальные макрофаги. На протяжении беременности на их долю приходится около 25-30% лейкоцитов матери, находящихся в децидуальной оболочке [16, 30]. При физиологической беременности макрофаги регулируют инвазию трофобласта и развитие сосудистой сети ткани плаценты, а также развитие самой структуры ткани плаценты. При гестозе повышено содержание макрофагов в децидуальной оболочке, кроме того, они секретируют провоспалительные цитокины, которые могут приводить к нарушению формирования ткани плаценты и к нарушению перестройки сосудов матки [28].

Пополнение пула децидуальных макрофагов происходит за счет миграции моноцитов из периферической крови. Под действием продуцируемых клетками трофобласта хемокинов (MIP-1 $\alpha$ , CXCL16) моноциты периферической крови мигрируют в ткань матки [8, 12]. Находясь в зоне маточно-плацентарного кровотока, моноциты получают сигналы от клеток развивающейся ткани плаценты, влияющие на их функциональное состояние еще на стадии рециркуляции в организме [10, 22]. Немалую роль в регулировании функционального состояния моноцитов периферической крови при беременности приписывают измененному гормональному фону женщины [18]. Было показано, что при культивировании моноцитов периферической крови, полученных от женщин на ранних сроках беременности, с хорионическим гонадотропином моноциты секретируют больше IL-8 по сравнению со спонтанной секрецией этого хемокина моноцитами периферической крови небеременных женщин [18], а также усиленно секретируют IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  [26]. При гестозе моноциты, выделенные из маточной вены, обладали усиленной экспрессией адгезионных молекул CD11a, CD11c, CD49d, что свидетельствует об их активации в зоне маточно-плацентарного кровотока [22].

Несмотря на наличие в литературе данных об изменении функциональной активности моноцитов при беременности, до сих пор остается малоизученным вопрос о том, как факторы, секретируемые тканью плаценты в норме и при гестозе, влияют на моноциты, находящиеся в зоне маточно-плацентарного кровотока. Поэтому **целью настоящего исследования** было сравнительное изучение влияния растворимых продуктов ткани плацент, полученных от женщин с физиологической беременностью и женщин с беременностью, осложненной гестозом, на секрецию цитокинов моноцитоподобными клетками линии ТНР-1.

## Материалы и методы

Были изучены секреторные продукты плацент, полученных при искусственном аборте у женщин с физиологическим течением беременности на сроке 9-11 недель (n = 16, группа 1); плацент женщин, у которых беременность протекала без осложнений, на сроке 38-39 недель (n = 15, группа 2); плацент женщин с беременностью, осложненной гестозом, на сроке 38-39 недель (n = 14, группа 3). Все плаценты на сроке 38-39 недель получены при родоразрешении путем кесарева сечения. Кесарево сечение у женщин с физиологическим течением беременности было выполнено в связи с сопутствующими заболеваниями, не связанными с акушерской патологией (анатомические особенности костей таза, миопия высокой степени, заболевания нервной системы). Получено информированное согласие пациентов на обследование. Диагноз гестоза установлен на основании ведущих клинических симптомов различной степени выраженности – наличие протеинурии, отеков, гипертензии. Фрагменты ворсинчатого хориона из центральной части плацент культивировали 24 часа в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС). Кондиционированные среды замораживали при температуре -20 °С.

Исследования проводили с использованием моноцитоподобных клеток линии ТНР-1. Клеточная линия ТНР-1 воспроизводит основные морфологические, фенотипические и функциональные характеристики, присущие моноцитам периферической крови. Моноцитоподобные клетки линии ТНР-1 вносили в лунки 24-луночного плоскодонного планшета для суспензионных культур в концентрации  $1 \times 10^6$  клеток на лунку в 600 мкл среды RPMI 1640 с добавлением 10% ЭТС, затем в каждую лунку вносили 400 мкл кондиционированных сред, полученных после культивирования ткани плацент, и инкубировали 4 часа при 37 °С во влажной атмосфере, 5% CO<sub>2</sub>. Инкубацию клеток линии ТНР-1 в присутствии форболмиристатацетата (РМА) (10 нг/мл) использовали в качестве положительного контроля. Для оценки спонтанной секреции цитокинов клетки линии ТНР-1 культивировали в полной среде без добавления индукторов. Затем клетки трижды отмывали теплым раствором Хенкса, вносили в лунки по 1 мл среды RPMI 1640 с добавлением 10% ЭТС и культивировали 20 часов при 37 °С во влажной атмосфере, 5% CO<sub>2</sub>. После инкубации надосадочные жидкости собирали и проводили оценку содержания в них ангиогенина, VEGF, bFGF, G-CSF, GM-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ , MCP-1, а также растворимых форм рецепторов TNFR1 (sCD120a), TNRII (sCD120b)

и CD14 (sCD14) при помощи стандартного набора для метода Cytometric Bead Array (BD, США) на проточном цитофлюориметре FACS Canto II (BD, США). Статистически анализировали данные, используя компьютерную программу AtteStat 12.1.7 с применением непараметрического критерия Манна–Уитни.

## Результаты

Установлено, что клетки линии ТНР-1 спонтанно секретируют VEGF, bFGF, ангиогенин, IL-8, TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ , MCP-1, а также растворимые формы поверхностных рецепторов sTNFR1, sTNFR2 и sCD14, а секреция G-CSF, GM-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12 была незначительной (табл. 1). Форболмиристатацетат усиливал секрецию VEGF, G-CSF, GM-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ , MCP-1, растворимых форм рецепторов TNFR1 и TNFR2 моноцитоподобными

клетками линии ТНР-1 по сравнению со спонтанным уровнем их секреции, в то время как секреция ангиогенина, bFGF, IL-12 и растворимой формы CD14 не отличалась от спонтанного уровня секреции (табл. 1). Полученные нами результаты совпадают с описанными ранее в литературе данными о возможности индуцированной секреции указанных молекул клетками линии ТНР-1 и моноцитами периферической крови в присутствии различных активаторов [11, 13, 19, 20, 24, 25, 27].

Показано, что секреторные продукты ткани плацент женщин с физиологической беременностью ранних и поздних сроков усиливали секрецию ангиогенина и растворимой формы рецептора CD14 клетками линии ТНР-1 по сравнению со спонтанным уровнем секреции этих молекул (табл. 1). А секреция IL-6 и MCP-1 клетками линии ТНР-1 была выше только после их инкубации с растворимыми продуктами ткани плацент,

**ТАБЛИЦА 1. СЕКРЕЦИЯ ЦИТОКИНОВ МОНОЦИТОПОДОБНЫМИ КЛЕТКАМИ ЛИНИИ ТНР-1 ПОСЛЕ ИХ ИНКУБАЦИИ В ПРИСУТСТВИИ НАДОСАДОЧНЫХ ЖИДКОСТЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ТКАНИ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ И ПОЗДНИХ СРОКОВ И ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН С ГЕСТОЗОМ**

Цитокины	Спонтанный уровень секреции цитокинов клетками линии ТНР-1 (пг/мл)	Секреция цитокинов (пг/мл) клетками линии ТНР-1 после их инкубации в присутствии РМА, 110 нг/мл	Уровень секреции цитокинов клетками линии ТНР-1 после их инкубации в присутствии надосадоочных жидкостей, полученных после культивирования ткани плаценты на сроке		
			9-11 недель (группа 1) пг/мл	38-39 недель, физиологическая беременность (группа 2) пг/мл	38-39 недель, гестоз (группа 3) пг/мл
VEGF	155,42±16,72	407,73±44,87*	106,26±8,63	149,89±12,23*	150,84±11,04
FGF	24,46±0,55	24,92±0,13	25,16±0,18	25,05±0,16	24,73±0,13
Angiogenin	10,78±0,27	10,23±0,28	24,12±2,59**	26,39±1,9**	28,81±2,98**
GM-CSF	0,01±0,01	20,38±4,42*	0,24±0,10	0,11±0,06	0,01±0,01
G-CSF	0,01±0,01	1,68±0,24*	0,78±0,25	0,61±0,17	0,89±0,26
IL-1 $\beta$	0,01±0,01	3023,53±452,4*	0,61±0,16	0,61±0,20	0,93±0,21
IL-6	0,01±0,01	8,94±2,39*	6,48±2,24*	0,53±0,24**	2,14±0,61#
IL-8	221,71±23,19	47495,8±0,01*	231,96±12,54	158,36±9,53***	170,07±7,62
IL-10	0,01±0,01	11,1±3,26*	0,07±0,07	0,20±0,09	0,07±0,07
IL-12	0,01±0,01	0,01±0,01	0,22±0,09	0,34±0,13	0,30±0,11
TNF $\alpha$	5,97±0,19	693,07±6,78*	6,19±0,05	6,08±0,05	6,13±0,04
IFN $\alpha$	24,73±0,2	77,19±0,22*	24,25±0,09	24,03±0,07	23,92±0,1
MCP-1	188,06±15,38	399,81±55,74*	297,83±45,10*	154,49±13,59**	235,09±13,19###
sTNFR1	68,68±5,52	256,68±46,78*	86,71±5,84	78,31±3,58	75,35±4,69
sTNFR2	76,37±8,46	2029,27±85,56*	123,93±11,67	101,82±7,50	92,2±10,06#
sCD14	179,59±5,31	204,98±56,51	1412,09±130,83*	2536,22±198,33* ***	2789,57±388,41*

**Примечание.** Достоверность различий между группами: группы 1, 2 и 3 отличаются от спонтанного уровня секреции цитокинов клетками линии ТНР-1 \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ ; группа 2 отличается от группы 1 \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ; группа 3 отличается от группы 2 # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$ .

полученных от женщин на ранних сроках физиологической беременности по сравнению со спонтанным уровнем их секреции (табл. 1). Секреция VEGF и растворимой формы рецептора CD14 клетками линии ТНР-1 была выше, а секреция IL-6, IL-8 и МСР-1 клетками линии ТНР-1 была ниже в присутствии кондиционированных сред, полученных после культивирования ткани плацент женщин с физиологической беременностью третьего триместра по сравнению с уровнем секреции указанных молекул клетками линии ТНР-1 в присутствии кондиционированных сред, полученных после культивирования ткани плацент женщин с физиологической беременностью в первом триместре (табл. 1).

Секреторные продукты ткани плацент женщин с гестозом, так же как и женщин с физиологической беременностью, усиливали секрецию ангиогенина и растворимой формы рецептора CD14 клетками линии ТНР-1 по сравнению со спонтанным уровнем секреции (табл. 1). Кроме того, растворимые факторы ткани плацент женщин с гестозом, в отличие от факторов, продуцируемых тканью плаценты при физиологической беременности, усиливали секрецию IL-6 и МСР-1, а также снижали секрецию растворимой формы рецептора TNFRII моноцитоподобными клетками линии ТНР-1 (табл. 1).

## Обсуждение

Кондиционированные среды, полученные после культивирования ткани плацент женщин с физиологической беременностью ранних и поздних сроков, а также при гестозе, усиливали секрецию растворимой формы молекулы CD14 и ангиогенина моноцитоподобными клетками линии ТНР-1 по сравнению со спонтанным уровнем их секреции. Усиление секреции растворимой формы молекулы CD14 клетками линии ТНР-1 свидетельствует о способности растворимых факторов ткани плаценты изменять функциональное состояние клеток линии ТНР-1. Показано, что при культивировании моноцитов периферической крови в присутствии индукторов IFN $\gamma$  и РМА происходит слущивание (shedding, шеддинг) CD14 с поверхности мембраны и переход этой молекулы в растворимую форму [3]. Полученные ранее данные о секреции IFN $\gamma$  клетками плаценты в первом и третьем триместре физиологической беременности, а также при гестозе [1] могут свидетельствовать об участии IFN $\gamma$  в регулировании перехода мембран-ассоциированной молекулы CD14, экспрессируемой клетками линии ТНР-1, в растворимую форму. Показано, что при дифференцировке клеток линии ТНР-1 и моноцитов периферической крови в макрофаги снижается экспрессия мембран-ас-

социированной формы CD14 [7]. Шеддинг CD14 является одним из механизмов снижения экспрессии CD14 моноцитоподобными клетками ТНР-1 при дифференцировке их в макрофаги. Усиленная секреция ангиогенина клетками линии ТНР-1 в присутствии растворимых факторов ткани плацент женщин всех исследованных групп свидетельствует о возможности макрофагов децидуальной ткани и ткани плаценты секретировать данный цитокин. В первом триместре беременности ангиогенин продуцируется в основном клетками эндометрия, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток [17]. Вероятно, макрофаги ткани плаценты и децидуальной ткани также вносят определенный вклад в продукцию ангиогенина в начале беременности. В третьем триместре физиологически протекающей беременности и беременности, осложненной гестозом, отмечено снижение секреции ангиогенных факторов тканью плаценты по сравнению с первым триместром [1]. В этом случае ангиогенин, секретлируемый макрофагами, способен оказывать протективное действие на клетки плаценты на фоне снижения секреции остальных ангиогенных факторов.

Секреторные продукты ткани плацент женщин с физиологической беременностью в первом триместре усиливали секрецию IL-6 и МСР-1 клетками линии ТНР-1 по сравнению со спонтанным уровнем секреции. Ранее был показан высокий уровень секреции IL-6 тканью плаценты в начале беременности [1]. IL-6 участвует в процессах перестройки децидуальной ткани и ткани плаценты на ранних сроках беременности, а также в процессе ангиогенеза и развитии гемопоэтических клеток плода [14]. Кроме того, IL-6 способен снижать секрецию хемокина RANTES клетками трофобласта [6], регулируя, таким образом, количество Т-лимфоцитов, мигрирующих в ткань матки. Одним из главных источников IL-6 в ткани плаценты являются макрофаги [23]. Хотя секреция IL-6 клетками линии ТНР-1 в присутствии кондиционированных сред ткани плацент женщин ранних сроков физиологической беременности была выше, чем спонтанная секреция, ее уровень был относительно невысок. Необходимо отметить, что мы культивировали клетки линии ТНР-1 в планшетах для суспензионных культур, исключая тем самым возможность их прикрепления к пластику. Поэтому относительно низкая секреция IL-6 клетками линии ТНР-1 может быть вызвана отсутствием дополнительных сигналов от адгезионных молекул [29]. По сравнению со спонтанным уровнем клетки линии ТНР-1 усиленно секретировали МСР-1 в присутствии секреторных продуктов ткани плацент, полученных на сроке 9-11 недель. МСР-1 является

хемоаттрактантом для моноцитов и макрофагов, а также для Т-лимфоцитов и НК-клеток, которые мигрируют в децидуальную ткань матки из периферической крови в течение беременности [5]. Повышенная секреция этого хемокина клетками линии ТНР-1 может свидетельствовать о потенциальной возможности мигрирующих в децидуальную ткань моноцитов, а также макрофагов децидуальной ткани и ткани плаценты секретировать МСР-1 в первом триместре беременности, обеспечивая адекватное аккумуляирование клеток иммунной системы матери в децидуальной оболочке. В то же время в присутствии секреторных продуктов ткани плацент женщин третьего триместра физиологической беременности клетки линии ТНР-1 обладали сниженной секрецией IL-6, IL-8 и МСР-1 по сравнению с первым триместром физиологической беременности. Уменьшение секреции IL-6, IL-8 и МСР-1 клетками линии ТНР-1 косвенно свидетельствует о возможном снижении способности моноцитов и макрофагов в естественных условиях секретировать эти цитокины, контролирующее привлечение нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, а также лимфоцитов в децидуальную ткань матки. Ранее при помощи метода иммуногистохимического анализа была установлена сниженная экспрессия VEGF в ткани плаценты в третьем триместре физиологической беременности по сравнению с первым триместром [1]. Однако, в присутствии кондиционированных сред, полученных после культивирования ткани плацент женщин третьего триместра беременности, клетки линии ТНР-1 усиленно секретировали VEGF, по сравнению с секрецией в присутствии кондиционированных сред, полученных после культивирования ткани плацент женщин первого триместра беременности. Повышенная секреция VEGF клетками линии ТНР-1 может быть вызвана продукцией клетками плаценты цитокина M-CSF [2], стимулирующего секрецию VEGF моноцитами и макрофагами [9]. В условиях организма повышенная секреция VEGF моноцитами периферической крови, привлекаемых в децидуальную ткань, а также макрофагами ткани плаценты и децидуальной ткани может обеспечивать поддержание жизнеспособности эндотелиальных клеток и клеток трофобласта на финальных стадиях физиологической беременности.

Секреторные продукты ткани плацент беременных женщин с гестозом усиливали секрецию МСР-1, IL-6 и растворимой формы рецептора TNFR2 клетками линии ТНР-1 по сравнению с физиологической беременностью. Гестоз сопровождается нарушением формирования ткани плаценты и усиленной продукцией провоспалительных цитокинов [28], способных активировать

моноциты и стимулировать усиленную секрецию МСР-1 макрофагами децидуальной оболочки и ткани плаценты. Под действием МСР-1 моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты и НК-клетки матери мигрируют в децидуальную ткань и ткань плаценты [5], усиливая мононуклеарную инфильтрацию и способствуя развитию местной воспалительной реакции, характерной для гестоза. Хотя секреция IL-6 клетками линии ТНР-1 была повышена в присутствии секреторных продуктов ткани плацент женщин с гестозом по сравнению со здоровыми беременными, она оставалась на достаточно низком уровне. Ранее было показано, что секреция тканью плаценты IL-6 снижена при гестозе [4, 15]. Вероятно, повышенная секреция IL-6 моноцитами и макрофагами в ткани плаценты может нивелироваться связыванием этого цитокина с рецепторами клеток плаценты. Беременность, осложненная гестозом, сопровождается изменением функционального состояния макрофагов децидуальной ткани, что приводит к повышенной секреции ими TNF $\alpha$ , цитокина, способного усиливать апоптотические процессы, происходящие в ткани плаценты при гестозе [28]. Одним из механизмов предотвращения токсического действия TNF $\alpha$  на клетки плаценты является его связывание с растворимыми формами рецептора этого цитокина. Возможно, при физиологически протекающей беременности существует баланс между продукцией TNF $\alpha$  клетками плаценты и децидуальными макрофагами и уровнем растворимых рецепторов, способных нейтрализовать излишнее количество TNF $\alpha$ . В экспериментах *in vitro* IL-10 усиливал секрецию растворимой формы рецептора TNFRII моноцитами периферической крови [21]. Возможно, и при физиологической беременности повышенная продукция IL-10 клетками плаценты [30] направлена, в том числе, на регуляцию секреции макрофагами растворимых рецепторов для TNF $\alpha$ . Нами установлено, что клетки линии ТНР-1 обладали сниженной секрецией растворимой формы рецептора TNFRII в присутствии секреторных продуктов ткани плацент женщин с гестозом, что в условиях *in vivo* может соответствовать изменению как чувствительности самих моноцитов и макрофагов к действию TNF $\alpha$ , так и изменению регуляторных эффектов TNF $\alpha$  по отношению к другим клеткам плаценты.

## Заключение

Децидуальные макрофаги и макрофаги ткани плаценты, а также активированные моноциты, находящиеся в зоне маточно-плацентарного кровотока, участвуют в формировании цитокиновой сети ткани плаценты. Нами установлено, что ткани плацент, полученных от женщин с физио-

логической беременностью и с гестозом, продуцируют факторы, оказывающие стимулирующее влияние на секреторную активность моноцитоподобных клеток линии ТНР-1. В присутствии растворимых продуктов ткани плацент всех исследованных групп женщины клетки линии ТНР-1 усиленно секретировали растворимую форму рецептора sCD14 и ангиогенин, а секреция IL-6 и MCP-1 клетками линии ТНР-1 была выше только после их инкубации с растворимыми продуктами ткани плацент, полученных на 9-11 неделе беременности по сравнению со спонтанным уровнем их секреции. При этом роль секретлируемых цитокинов может быть направлена на поддержание жизнеспособности клеток плаценты, а также на обеспечение миграции в ткань плаценты лимфоцитов и моноцитов. Секреция VEGF клетками линии ТНР-1 была выше, а секреция IL-6, IL-8 и MCP-1 была ниже в присутствии растворимых факторов ткани плацент третьего

триместра по сравнению с первым триместром, отражая участие этих цитокинов, секретлируемых моноцитами/макрофагами в развитии ткани плаценты. Секреция IL-6 и MCP-1 клетками линии ТНР-1 была выше, а секреция растворимой формы рецептора TNFR2 была ниже в присутствии растворимых факторов ткани плацент женщин с гестозом по сравнению с физиологической беременностью. Указанные эффекты факторов, секретлируемых тканью плаценты при гестозе, в отношении моноцитов в зоне маточно-плацентарного кровообращения и макрофагов децидуальной ткани могут способствовать усилению воспалительной реакции в ткани плаценты.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ ГК № 02.740.11.0711 и грантов Президента РФ № НШ-3594.2010.7 и МД-150.2011.7.

## Список литературы

1. Соколов Д.И., Сельков С.А. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты. – СПб.: Издательство Н-Л, 2012. – 208 с.

Ссылки 2-30 см. в References (сmp. 233-234). See References for numbers 2-30 at pp. 233-234.

## References

1. Sokolov D.I., Sel'kov S.A. Immunologicheskii kontrol' formirovaniya sosudistoy seti platsenty [Immunological control of placenta vasculature formation]. *St. Petersburg, Izdatel'stvo N-L – N-L Publishers, 2012, 208 p.*
2. Arcuri F., Buchwalder L., Toti P., Cintorino M., Tosi P., Lockwood C., Rybalov B., Schatz F. Differential Regulation of Colony Stimulating Factor 1 and Macrophage Migration Inhibitory Factor Expression by Inflammatory Cytokines in Term Decidua: Implications for Macrophage Trafficking at the Fetal-Maternal Interface. *The Journal of Immunology, 2007, vol. 76, pp. 433-439.*
3. Bazil V., Strominger J. Shedding as a mechanism of down-modulation of CD14 on stimulated human monocytes. *The Journal of Immunology, 1991, vol. 147, pp. 1567-1574.*
4. Benyo D., Smarason A., Redman C., Sims C., Conrad K. Expression of Inflammatory Cytokines in Placentas from Women with Preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001, vol. 86, pp. 2505-2512.*
5. Caballero-Campo P., Domínguez F., Coloma J., Meseguer M., Remohí J., Pellicer A., Simón C. Hormonal and embryonic regulation of chemokines IL-8, MCP-1 and RANTES in the human endometrium during the window of implantation. *Molecular Human Reproduction, 1991, vol. 8, pp. 375-384.*
6. Champion H., Innes B., Robson S., Lash G., Bulmer J. Effects of interleukin-6 on extravillous trophoblast invasion in early human pregnancy. *Molecular Human Reproduction, 2012, vol. 18, no 8, pp. 391-400.*
7. Daigneault M., Preston J., Marriott H., Whyte M., Dockrell D. The Identification of Markers of Macrophage Differentiation in PMA-Stimulated THP-1 Cells and Monocyte-Derived Macrophages. *PLoS One, 2010, vol. 13, e8668 p.*
8. Drake P., Gunn M., Charo I., Tsou C., Zhou Y., Huang L., Fisher S. Human placental cytotrophoblasts attract monocytes and CD56 (bright) natural killer cells via the actions of monocyte inflammatory protein 1 alpha. *Journal of Experimental Medicine, 2001, vol. 193, pp. 1199-1212.*
9. Eubank T., Galloway M., Montague C., Waldman W., Marsh C. M-CSF Induces Vascular Endothelial Growth Factor Production and Angiogenic Activity From Human Monocytes. *The Journal of Immunology, 2003, vol. 171, pp. 2637-2643.*

10. Fest S., Aldo P., Abrahams V., Visintin I., Alvero A., Chen R., Chavez S., Romero R., Mor G. Trophoblast-Macrophage Interactions: a Regulatory Network for the Protection of Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2007, vol. 57, pp. 55-66.
11. Giambartolomei G., Dennis V., Lasater B., Murthy P., Philipp M. Autocrine and Exocrine Regulation of Interleukin-10 Production in THP-1 Cells Stimulated with *Borrelia burgdorferi* Lipoproteins. *Infection and Immunity*, 2002, vol. 70, pp. 1881-1888.
12. Huang Y., Zhu X., Du M., Li D.J. Human Trophoblasts Recruited T Lymphocytes and Monocytes into Decidua by Secretion of Chemokine CXCL16 and Interaction with CXCR6 in the First-Trimester Pregnancy. *Journal of Immunology*, 2008, vol. 180, pp. 2367-2375.
13. Hwang C., Gatanaga M., Granger G., Gatanaga T. Mechanism of release of soluble forms of tumor necrosis factor/lymphotoxin receptors by phorbol myristate acetate-stimulated human THP-1 cells *in vitro*. *The Journal of Immunology*, 1993, vol. 151, pp. 5631-5638.
14. Jauniaux E., Gulbis B., Schandene L., Collette J., Hustin J. Distribution of interleukin-6 in maternal and embryonic tissues during the first trimester. *Molecular human reproduction*, 1996, vol. 2, pp. 239-243.
15. Kauma S.W., Wang Y., Walsh S.W. Preeclampsia is associated with decreased placental interleukin-6 production. *The Journal of Immunology*, 1991, vol. 147, pp. 2630-2637.
16. Khong TY. Immunohistologic study of the leukocytic infiltrate in maternal uterine tissues in normal and preeclamptic pregnancies at term. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1987, vol. 15, pp. 1-8.
17. Koga K., Osuga Y., Tsutsumi O., Yano T., Yoshino O., Takai Y., Matsumi H., Hiroi H., Kugu K., Momoeda M., Fujiwara T., Taketani Y. Demonstration of Angiogenin in Human Endometrium and Its Enhanced Expression in Endometrial Tissues in the Secretory Phase and the Decidua. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001, vol. 89, pp. 5609-5614.
18. Kosaka K., Fujiwara H., Tatsumi K., Yoshioka S., Sato Y., Egawa H., Higuchi T., Nakayama T., Ueda M., Maeda M., Fujii S. Human Chorionic Gonadotropin (HCG) Activates Monocytes to Produce Interleukin-8 via a Different Pathway from Luteinizing Hormone/HCG Receptor System. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, vol. 87, pp. 5199-5208.
19. Lee M., Kaushansky K., Ralph P., Ladner M. Activation of cytokine production and adhesion molecule expression on THP-1 myelomonocytic cells by macrophage colony-stimulating factor in combination with interferon-gamma. *Journal of Leukocyte Biology*, 1995, vol. 58, pp. 585-594.
20. Lee M., Kaushansky K., Ralph P., Ladner M. Differential expression of M-CSF, G-CSF, and GM-CSF by human monocytes. *Journal of Leukocyte Biology*, 1990, vol. 47, pp. 275-282.
21. Leeuwenberg J., Jeunhomme T., Buurman W. Slow release of soluble TNF receptors by monocytes *in vitro*. *The Journal of Immunology*, 1994, vol. 152, pp. 4036-4043.
22. Mellembakken J., Aukrust P., Olafsen M., Ueland T., Hestdal K., Videm V. Activation of Leukocytes During the Uteroplacental Passage in Preeclampsia. *Hypertension*, 2002, vol. 39, pp. 155-160.
23. Pavlov O., Pavlova O., Ailamazyan E., Selkov S. Characterization of Cytokine Production by Human Term Placenta Macrophages *In Vitro*. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2008, vol. 60, pp. 556-567.
24. Sakuta T., Matsushita K., Yamaguchi N., Oyama T., Motani Y., Koga T., Nagaoka S., Abeyama K., Maruyama I., Takada H., Torii M. Enhanced production of vascular endothelial growth factor by human monocytic cells stimulated with endotoxin through transcription factor SP-1. *Journal of Medicine Microbiology*, 2001, vol. 50, pp. 233-237.
25. Sanceau J., Wijdenes J., Revel M., Wietzerbin J. IL-6 and IL-6 receptor modulation by IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha in human monocytic cell line (THP-1). Priming effect of IFN-gamma. *The Journal of Immunology*, 1991, vol. 147, pp. 2630-2637.
26. Schafer A., Pauli G., Friedmann W., Dudenhausen J. Human chorionic gonadotropin (HCG) and placental lactogen (hPL) inhibit interleukin-2 (IL-2) and increase interleukin-1 $\beta$ , IL-6 and tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) expression in monocyte cell cultures. *Journal of Perinatal Medicine*, 1992, vol. 20, pp. 233-240.
27. Selvaraj S., Giri R., Perelman N., Johnson C., Malik P., Kalra V. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor. *Blood*, 2003, vol. 102, pp. 1515-1524.
28. Straszewski-Chavez S., Abrahams V., Mor G. The Role of Apoptosis in the Regulation of Trophoblast Survival and Differentiation during Pregnancy. *Endocrine Reviews*, 2005, vol. 26, pp. 877-897.
29. Sudhakaran P., Radhika A., Jacob S. Monocyte macrophage differentiation *in vitro*: Fibronectin-dependent upregulation of certain macrophage-specific activities. *Glycoconjugate Journal*, 2007, vol. 24, pp. 49-55.
30. Warning J., McCracken S., Morris J. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*, 2011, vol. 141, pp. 715-724.