Оригинальное исследование
УДК 616-002.153+618.7-002
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-2-3

# ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ИХ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ПРИ ПОСЛЕРОДОВОМ МЕТРОЭНДОМЕТРИТЕ

**Елена Петровна Шатунова[1], Анастасия Викторовна Тарасова[2], Ольга Игоревна Линёва[3], Людмила Николаевна Слатова[4]✉**

[1,2]Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
[1]e.shatunova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7381-2243
[2]knopochka663922@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2849-0844
[1,3,4]Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
[3]olineva@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2232-0980
[4]✉l.n.slatova@samsmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-8334-2134
[6]Самарская городская больница № 7, Самара, Россия, knopochka663922@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2849-0844

**Аннотация.** Целью исследования явился анализ распределения частот аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов гена интерлейкина-10 G-1082A и гена фактора некроза опухоли-α G-308A среди пациенток с послеродовым метроэндометритом. В ходе работы были обследованы 163 женщины в послеродовом периоде, которые были разделены следующим образом: первую группу составили 113 пациенток с послеродовым метроэндометритом, во вторую вошли 50 здоровых родильниц. У всех пациенток помимо общеклинических лабораторных и инструментальных исследований, были определены концентрации интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-α и полиморфизмы генов G-1082A и G-308A. По результатам работы получены данные о неоднородности цитокинового профиля у пациенток с послеродовыми воспалительными заболеваниями матки в зависимости от тяжести течения. Гомозиготный генотип АА полиморфизма гена фактора некроза опухоли-α G-308A выявлен исключительно у пациенток с метроэндометритом после родов, что было ассоциировано с наименьшей экспрессией цитокинов по сравнению с гетерозиготами. Наличие генотипа АА гена ИЛ-10 G-1082A сопровождалось снижением выработки данного цитокина.

**Ключевые слова:** цитокины, однонуклеотидный полиморфизм, гены, послеродовый метроэндометрит, воспаление

**Для цитирования:** Особенности экспрессии генов цитокинов и их аллельного полиморфизма при послеродовом метроэндометрите / Е.П. Шатунова, А.В. Тарасова, О.И. Линёва и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2025. – № 2. – С. 18-22. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-2-3.

# FEATURES OF CYTOKINE GENE EXPRESSION AND ALLELIC POLYMORPHISM IN POSTPARTUM METROENDOMETRITIS

**Elena P. Shatunova[1], Anastasia V. Tarasova[2], Olga I. Lineva[3], Liudmila N. Slatova[4]✉**

[1,2]Medical University «Reaviz», Samara, Russia
[1,3,4]Samara State Medical University, Samara, Russia
[1,2]Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
[1]e.shatunova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7381-2243
[2]knopochka663922@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2849-0844
[1,3,4]Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
[3]olineva@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2232-0980
[4]✉l.n.slatova@samsmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-8334-2134
[6]Самарская городская больница № 7, Самара, Россия, knopochka663922@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2849-0844

**Abstract.** The goal of the study was to analyze the frequency of distribution of alleles and genotypes of single nucleotide polymorphisms of the interleukin-10 G-1082A gene and the tumor necrosis factor-α G-308A gene in women with postpartum metroendometritis. The study included 163 women in the postpartum period, who were divided into groups: group 1 – 113 patients with postpartum metroendometritis, group 2 – 50 healthy maternity patients**.** General clinical laboratory and instrumental studies were performed in all the patients, concentrations of interleukin-10, tumor necrosis factor-α and polymorphisms of G-1082A and G-308A genes were determined. According to the findings, postpartum inflammatory diseases of the uterus are characterized by heterogeneity of the cytokine profile, depending on the severity of the course. The homozygous AA genotype of the tumor necrosis factor-α G-308A polymorphism was determined only in patients with postpartum metroendometritis, which was accompanied by the lowest cytokine production compared to heterozygotes. The presence of the homozygous AA variant of the interleukin-10 G-1082A gene polymorphism was associated with a decrease in the production of the anti-inflammatory interleukin-10.

**Keywords:** cytokines, single nucleotide polymorphism, genes, postpartum metroendometritis, inflammation

**For citation:** Features of cytokine gene expression and allelic polymorphism in postpartum metroendometritis / E.P. Shatunova, A.V. Tarasova, O.I. Lineva, et al. // Far Eastern medical journal. – 2025. – № 2. – P. 18-22. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-2-3.

Послеродовые воспалительные заболевания матки являются актуальной проблемой современного акушерства и являются одной из основных причин материнской смертности [1]. Проблема диагностики и лечения послеродового метроэндометрита (ПМЭ) связана с увеличением антибиотикорезистентных форм возбудителей, появлением стертых и атипичных вариантов течения [2].

Вопрос исследования цитокинов и их полиморфизмов при различных заболеваниях, и в частности, при ПМЭ не теряет своей актуальности. Генетическая диагностика может быть проведена один раз в жизни, что увеличивает ценность этого метода исследования. С выявлением прогностически значимых полиморфизмов генов цитокинов станет возможным выделение групп риска пациенток по развитию ПМЭ на догестационном этапе. Поэтому, мы считаем это направление в акушерстве и гинекологии перспективным.

В развитии ПМЭ играет важную роль синтез провоспалительных цитокинов, например, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и противовоспалительных цитокинов, в число которых входит интерейкин-10 (ИЛ-10) [3, 4, 5]. Исследование генов, контролирующих активность цитокинов, — одна из важных задач в раскрытии патогенетических звеньев инициации и течения заболеваний и выявлении на ранних сроках предрасположенности к ним [6, 7]. Однонуклеотидные полиморфизмы цитокинов изменяют их функции, например, полиморфизм гена ФНО-α-308G/A проявляется заменой G на A в промоторной области гена и приводит к повышению продукции ФНО-α, а полиморфизм гена ИЛ-10-1082G/A также влияет на уровни циркулирующего ИЛ-10. Взаимосвязь между акушерско-гинекологическими заболеваниями и полиморфизмом генов цитокинов широко изучается [8, 9]. В связи с этим актуальным является изучение полиморфизмов генов цитокинов для прогнозирования развития ПМЭ.

*Цель исследования:* определить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов гена ИЛ-10G-1082A и гена ФНО-α G-308A у женщин с ПМЭ и у здоровых родильниц.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 163 женщины в послеродовом периоде. Все пациентки подписали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентки были представлены 2 группами: 113 пациенток с ПМЭ составили 1 группу (основную) и 50 здоровых родильниц – 2 группу (сравнения).

Критериями включения в первую группу были: срок включения в исследование не более 42 дней после родов, лихорадка, болезненность и субинволюция матки при осмотре, гнойные лохии. Критерии исключения: тяжелые формы экстрагенитальной патологии и опухоли, любые воспалительные процессы, многоплодие, беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Легкое течение ПМЭ было у 43 женщин основной группа, тяжелое течение – у 70 женщин основной группы.

Женщины обеих групп значимо не различались по анамнестическим данным.

Обследование проводилось согласно актуальным рекомендациям [10]. Взятие крови для проведения лабораторных анализов проводили в течение 24 часов с момента поступления в стационар. Сывороточные уровни цитокинов ИЛ-10 и ФНО-α определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ»), однонуклеотидные полиморфизмы G-308A и G-1082A – методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией с помощью тест-систем (НПФ «Литех»).

Статистическая обработка результатов проводилась в программах STATISTICA и Excel 2017. Рассчитывали среднее арифметическое выборки (M), среднее квадратичное отклонение (σ), t-критерий Стьюдента

для данных с нормальным распределением. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Связь между фактором риска и развитием ПМЭ оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) и расчетом границы 95 % доверительного интервала (ДИ).

## Результаты и обсуждение

Клинические проявления ПМЭ у пациенток 1 группы включали наличие болевого синдрома с локализацией внизу живота, фебрильную лихорадку с ознобом, тахикардию до 100 ударов в 1 минуту, слабость, бледность кожных покровов. Со стороны матки наблюдалось увеличение размеров, болезненность и изменение ее консистенции при пальпации.

По данным общего анализа крови у 71 (62,8 %) пациентки с ПМЭ из 1 группы отмечался умеренный лейкоцитоз до $12\times10^9$/л. Наиболее выраженные изменения в лабораторных показателях наблюдались при тяжелом течении ПМЭ: анемия, лейкоцитоз (от $14,0\times10^9$/л до $36,2\times10^9$/л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов до 65 мм/час и повышение острофазовых показателей (С-реактивный белок до 106,4 мг/л).

Содержание ИЛ-10 и ФНО-α у родильниц представлено на рисунке 1.

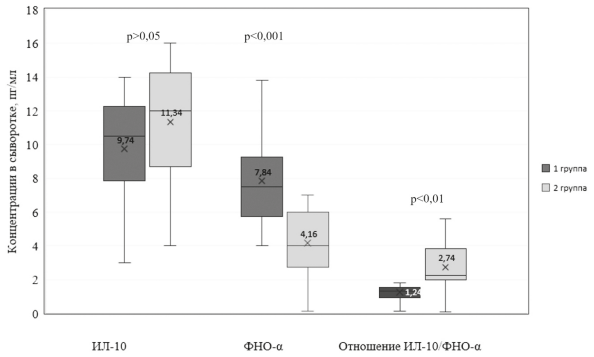



**Рис. 1.** Содержание ИЛ-10 и ФНО-α у родильниц

Уровень ИЛ-10 у женщин с ПМЭ был ниже, чем у здоровых женщин (9,74±1,21 пг/мл и 11,31±1,63 пг/мл соответственно, p>0,05). В то же время в 1 группе наблюдались более высокие значения ФНО-α, чем во 2 группе (7,82+0,69 пг/мл и 4,12±0,21 пг/мл соответственно, p<0,001). Баланс цитокинов в 1 группе различался в зависимости от тяжести ПМЭ. При тяжелом течении ПМЭ преобладал синтез противовоспалительного цитокина и соотношение ИЛ-10/ФНО-α увеличивалось до 2,49±0,32 (p<0,05). При легком течении заболевания ПМЭ отмечалось преобладание ФНО-α над ИЛ-10, а соотношение ИЛ-10/ФНО-α составило 0,45±0,05. У здоровых женщин, составляющих 2 группу, преобладал ИЛ-10 и отношение ИЛ-10 к уровню ФНО-α оказалось в 2,2 раза больше, чем в основной группе (p<0,01).

Анализ аллельного полиморфизма генов цитокинов выявил, что нормальное гомозиготное GG носительство гена ФНО-α G-308A в первой группе пациенток в 64 % случаев, а во второй – в 68 %. Гомозиготный генотип AA G-308A был определен только у женщин 1 группы, у здоровых его не было. Гетерозиготный вариант G-308A обнаружен среди всех пациенток (32 % наблюдений). Аллели A и G по частоте отличались в группах обследованных. Среди женщин с ПМЭ их частота составила 36 и 64 %, в то время как среди здоровых женщин – 16 % и 84 % соответственно (p<0,01). Носительство аллеля A гена G-308A показало связь с развитием ПМЭ (ОШ=2,95; 95 % ДИ: 1,50-5,78).

Гомозиготный GG вариант G-308A у родильниц с ПМЭ сопровождался повышением концентрации ФНО-α в 1,22 раза по сравнению с гетерозиготным GA вариантом (p>0,05) и в 1,37 раз выше гомозиготного AA варианта (p=0,026) (рис. 2). Гомозиготы GG гена G-308A также имели и самый высокий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10, который незначительно превышал уровень ИЛ-10 среди гетерозигот GA (p>0,05), однако, был в 2,9 раз выше уровня ИЛ-10 среди гомозигот AA (p=0,001).

Согласно полученным данным, самые низкие уровни ФНО-α (5,18±0,38 пг/мл) и ИЛ-10 (3,52±0,41 пг/мл) были выявлены у родильниц с ПМЭ и генотипом AA G-308A. Течение ПМЭ у этих женщин характеризовалось стертой клинической картиной, а именно: субфебрильной или нормальной температурой, более низким содержанием воспалительных маркеров – фибриногена (3,85±0,33 г/л), С-реактивного белка (34,20±12,80 мг/л), лейкоцитов ($11,60\pm1,22\times10^9$/л) по сравнению с другими генотипами.

Таким образом, в группе женщин с ПМЭ носительство различных однонуклеотидных полиморфизмов показало схожие закономерности в отношении концентраций исследуемых цитокинов с максимальным уровнем у гомозигот GG и низким содержанием у гомозигот AA.

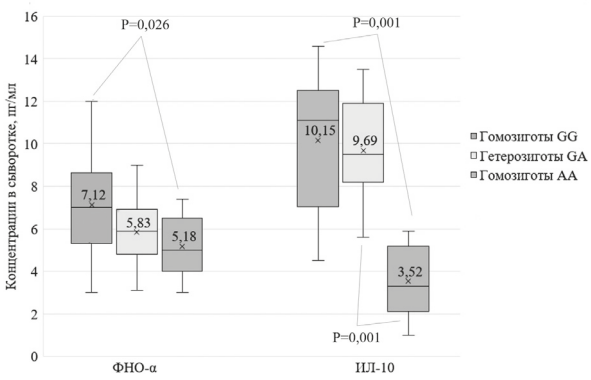



**Рис. 2.** Зависимость содержания цитокинов от полиморфизма гена ФНО-α G-308A у родильниц с ПМЭ

Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе здоровых родильниц, где наибольшая концентрация провоспалительного цитокина ФНО-α была обнаружена

среди гомозигот GG гена G-308A (рис. 3). Изучение экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ-10 также показало повышение его концентрации у гомозигот GG в 1,6 раз по сравнению с гетерозиготами GA гена G-308A (p=0,02). Следует отметить, что гомозиготного варианта AA гена G-308A среди здоровых женщин 2 группы не встречалось.

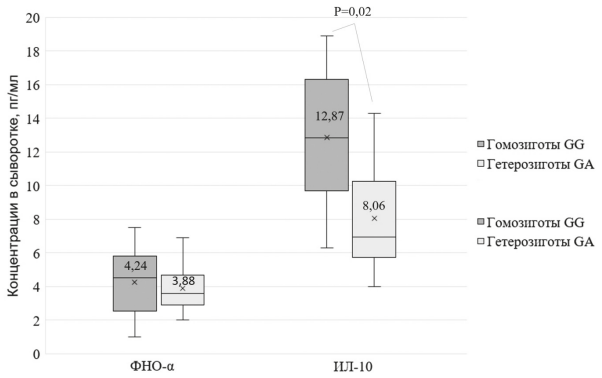



**Рис. 3.** Зависимость содержания цитокинов от полиморфизма гена ФНО-α G-308A у здоровых родильниц

Учитывая полученные данные и отсутствие данного генотипа AA среди здоровых родильниц, можно предположить, что носительство генотипа AA гена ФНО-α G-308A связано с уменьшением экспрессии исследуемых нами цитокинов (ФНО-α и ИЛ-10) и может проявляться ослаблением иммунных реакций при развитии метроэндометрита после родов.

Исследование полиморфизма гена ИЛ-10 G-1082A выявило частоту встречаемости аллели G у 76 % родильниц с метроэндометритом и у 56 % – у здоровых. Аллель A обнаружен у 24 % женщин при ПМЭ и у 44 % здоровых.

Среди пациенток 1 группы наиболее часто встречался генотип GA гена ИЛ-10 G-1082A – в 64 % случаях, распространенность гомозиготных вариантов составила 24 % для варианта GG и 12 % для варианта AA. Среди здоровых женщин 2 группы распределение генотипов было более равномерным. Так, гетерозиготный вариант GA гена ИЛ-10 G-1082A, встречался у 40 % женщин, гомозиготный вариант GG – в 32 % случаях и вариант AA – в 28 % наблюдений.

Изучение особенностей лабораторных показателей у пациенток основной группы с различными полиморфизмами гена ИЛ-10 G-1082A показало, что гомозиготы AA имели более выраженное повышение лейкоцитов ($18,8\pm8,78\times10^9$/л), тромбоцитов ($417,33\pm95,43\times10^9$/л), общего белка (68,5±3,04 г/л), растворимых фибрин-мономерных комплексов (24,00±6,92 мг/дл) по сравнению с другими генотипами. Одновременно с этим такие пациентки характеризовались минимальными концентрациями ФНО-$\alpha$ (4,71±0,58пг/мл), ИЛ-10 (6,63±2,05 пг/мл) и С-реактивного белка (27,82±25,1 мг/л). Таким образом, у гомозигот AA гена ИЛ-10 G-1082A имела место выраженная воспалительная реакция организма со снижением синтеза противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

ПМЭ характеризуются неоднородностью цитокинового профиля в зависимости от клинического течения.

Аллельные полиморфизмы генов ФНО-α G-308A и ИЛ-10 G-1082A оказывают влияние на формирование воспалительных процессов в матке в послеродовом периоде, что объясняется зависимостью экспрессии исследуемых цитокинов от аллельного полиморфизма кодирующих их генов.

Наибольшая выраженность воспалительной реакции при ПМЭ имела место среди геторозигот GA гена ФНО-α. Гомозиготный генотип AA гена ФНО-α G-308A был определен только у больных с ПМЭ и сопровождался самой низкой продукцией ИЛ-10 и ФНО-α по сравнению с гетерозиготами. Генотип AA гена ИЛ-10 G-1082A сопровождается снижением выработки исследуемых цитокинов.

Возможности прогнозирования развития послеродовых воспалительных процессов у женщин путем определения однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих синтез про- и противовоспалительных цитокинов, представляет большой практический и научный интерес для дальнейших исследований.

## Список источников

1. Пырегов А.В., Шмаков Р.Г., Федорова Т.А., Юрова М.В., Рогачевский О.В., Грищук К.И., Стрельникова Е.В. Критические состояния «nearmiss» в акушерстве: трудности диагностики и терапии // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 228-237. DOI https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.228-237.
Pyregov A.V., Shmakov R.G., Fedorova T.A., Yurova M.V., Rogachevsky O.V., Grishchuk K.I., Strelnikova E.V. Critical near-miss conditions in obstetrics: difficulties in diagnosis and therapy // Obstetrics and Gynecology. – 2020. – № 3. – P. 228-237. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.228-237.
2. Коробков Н.А., Волков Н.Н., Цой Е.Р., Микаелян С.М. Нозокомиальный метроэндометрит, связанный с абдоминальным родоразрешением: современная стратегия антимикробной терапии // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 12-20. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.012-020.
Korobkov N.A., Volkov N.N., Tsoy E.R., Mikaelyan S.M. Nosocomial post-cesarean endometritis: a rationalized strategy of antibacterial therapy // Obstetrics, Gynecology and Reproduction. – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 12-20. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.012-020.
3. Шатунова Е.П., Линёва О.И., Федорина Т.А., Тарасова А.В., Лимарева Л.В., Костина Е.А. Диагностика послеродового метроэндометрита // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 135-141.

Shatunova E.P., Lineva O.I., Fedorina T.A., Tarasova A.V., Limareva L.V., Kostina E.A. Diagnosis of postpartum metroendometritis // Obstetrics and Gynecology. – 2021. – № 2. – P. 135-141. DOI: 10.18565/aig.2021.2.135-140.

4. Saraiva M., Vieira P., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10 // Journal of Experimental Medicine. – 2020. – Vol. 6, № 217 (1). e20190418. DOI: 10.1084/jem.20190418.
5. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 797-806.
Voronina E.V., Lobanova N.V., Yakhin I.R., Romanova N.A., Seregin Yu.A. Role of tumor necrosis factor alpha in immune pathogenesis of different diseases and its significance for evolving anticytokine therapy with monoclonal antibodies // Medical Immunology. – 2018. – Vol. 20, № 6. – P. 797-806.
6. Долгих В.Т., Баринов С.В., Блауман Е.С., Попова Л.Д., Новиков Д.Г. Роль инфекционного агента в развитии системного воспалительного процесса при послеродовом эндометрите // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – № 3 (41). – С. 76-80.
Dolgikh V.T., Barinov S.V., Blauman E.S., Popova L.D., Novikov D.G. Role of infectious agent in development of systemic inflammatory process during postpartum endometritis // Vestnik SurGU. Meditsina. – 2019. – № 3 (41). – P. 76-80. (In Russ).
8. Dong X., Zhou M., Li X., Huang H., Sun Y. Gene profiling reveals the role of inflammation, abnormal uterine muscle contraction and vascularity in recurrent implantation failure // Frontiers in Genetics. – 2023. N 14:1108805. DOI: 10.3389/fgene.2023.1108805.
9. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Вовкочина М.А., Морданов С.В., Александрина А.Д. Оценка полиморфизма генов матриксной металлопротеиназы у больных с эндометриоидными кистами яичников // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 407-412. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201057.
Dubrovina S.O., Berlim Iu.D., Vovkochina M.A., Mordanov S.V., Aleksandrina A.D. Estimation of the polymorphism of matrix metal proteinase genes in patients with endometrioid ovarian cysts // Gynecology. – 2021. – Vol. 23, № 5. – P. 407-412. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201057.
10. Филипенкова Т.Е., Щербакова Л.Н., Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Панина О.Б. Особенности гемодинамики матки у пациенток с полиморфизмом гена MMP2 // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 413-420. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201056.
Filipenkova T.E., Shcherbakova L.N., Balatsky A.V., Samokhodskaya L.M., Panina O.B. Features of uterine hemodynamics in patients with MMP2 gene polymorphism // Gynecology. – 2021. – Vol. 23, № 5. – P. 413-420. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201056.
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». URL: https://base.garant.ru/74840123/ (дата обращения 26.09.2024).
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 20, 2020 N 1130n «On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of «obstetrics and gynecology». URL: https://base.garant.ru/74840123/ (Date of access: 26.09.2024).

***Вклад авторов:*** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
***Contribution of the authors:*** the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

**Статья принята к публикации** 12.04.2025.
**The article was accepted for publication** 12.04.2025.

❑❑❑