

© Коллектив авторов, 2018

А.С. ЖУКОВА, М.И. МАКИЕВА, Л.В. ВАНЬКО, В.В. ВТОРУШИНА, Н.К. МАТВЕЕВА, Т.А. ЦОЙ,
М.В. ВОЛОЧАЕВА, Л.А. ТИМОФЕЕВА, Л.В. КРЕЧЕТОВА, В.В. ЗУБКОВ, Р.Г. ШМАКОВ

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАВШИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Цель исследования. Определить содержание цитокинов, хемокинов, ростовых факторов в периферической крови женщин с онкологическими заболеваниями, принимавших противоопухолевую химиотерапию во время беременности, и в крови их новорожденных.

Материал и методы. Методом мультиплексного анализа проведена оценка содержания 27 факторов в плазме крови женщин, принимавших противоопухолевые химиопрепараты во время беременности, а также в пуповинной и венозной крови их детей. Группу сравнения составили женщины с физиологическим течением беременности и их новорожденные.

Результаты. У женщин с онкологическими заболеваниями, принимавших противоопухолевые химиопрепараты во время беременности, снижена цитокин-продуцирующая способность иммунных клеток относительно соответствующих показателей в группе сравнения. Применяемые матерью лекарственные средства не оказали существенного влияния на уровень цитокинов в пуповинной крови новорожденных. К концу неонатального периода концентрация IL-6, IL-8, IL-9, IL-12, MCP-1, MIP-1 β , VEGF, GM-CSF в крови детей снижается по сравнению со значениями в возрасте 3 суток жизни.

Заключение. Применение противоопухолевых химиопрепаратов во время беременности снижает секреторную активность клеток иммунной системы женщин и не оказывает существенного влияния на уровень цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в плазме пуповинной крови новорожденных.

Ключевые слова: цитокины, новорожденный, онкология.

Вклад авторов. Жукова А.С., Макиева М.И., Ванько Л.В., Вторушина В.В., Матвеева Н.К., Цой Т.А., Волочаева М.В., Тимофеева Л.А., Кречетова Л.В., Зубков В.В., Шмаков Р.Г.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Жукова А.С., Макиева М.И., Ванько Л.В., Вторушина В.В., Матвеева Н.К., Цой Т.А., Волочаева М.В., Тимофеева Л.А., Кречетова Л.В., Зубков В.В., Шмаков Р.Г. Содержание цитокинов в крови новорожденных от матерей с онкологическими заболеваниями, получавших противоопухолевую химиотерапию во время беременности. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 136-42.
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.136-142>

A.S. ZHUKOVA, M.I. MAKIEVA, L.V. VANKO, V.V. VTORUSHINA, N.K. MATVEEVA, T.A. TSOI,
M.V. VOLOCHAEVA, L.A. TIMOFEEVA, L.V. KRECHETOVA, V.V. ZUBKOV, R.G. SHMAKOV

BLOOD CYTOKINE LEVELS IN NEONATES BORN TO MOTHERS WITH CANCER WHO RECEIVED ANTITUMOR CHEMOTHERAPY DURING PREGNANCY

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov,
Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

Objective. To determine the levels of cytokines, chemokines, and growth factors in the peripheral blood of women with cancer who took antitumor chemotherapy during pregnancy and in the blood of their neonates.

Subjects and methods. Multiplex analysis was used to estimate the levels of 17 factors in the plasma of women taking antitumor chemotherapy during pregnancy as in the umbilical cord and venous blood of their babies. A comparison group consisted of women with physiological pregnancy and their neonates.

Results. The cytokine-producing ability of immune cells relative to the corresponding indicators in the comparison group was reduced in women with cancer who took antitumor chemotherapy during pregnancy. The medications used by the mother did not have a substantial effect on the umbilical cord blood level of cytokines in newborn infants. By the end of the neonatal period, the babies had lower blood concentrations of IL-6, IL-8, IL-9, IL-12, MCP-1, MIP-1 β , VEGF, and GM-CSF than those aged 3 days of life.

Conclusion. The use of antitumor chemotherapy during pregnancy lowers the secretory activity of the immune cells of women and has no significant effect on the level of cytokines, chemokines, and growth factors in the umbilical cord blood plasma of neonates.

Keywords: *cytokines, newborn infant, oncology.*

Authors' contributions. Zhukova A.S., Makieva M.I., Vanko L.V., Vtorushina V.V., Matveeva N.K., Tsoi T.A., Volochaeva M.V., Timofeeva L.A., Krechetova L.V., Zubkov V.V., Shmakov R.G.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

For citations: Zhukova A.S., Makieva M.I., Vanko L.V., Vtorushina V.V., Matveeva N.K., Tsoi T.A., Volochaeva M.V., Timofeeva L.A., Krechetova L.V., Zubkov V.V., Shmakov R.G. Blood cytokine levels in neonates born to mothers with cancer who received antitumor chemotherapy during pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (8): 136-42. (in Russian)

<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.136-142>

Частота выявления онкологических заболеваний во время беременности неуклонно растет: в настоящее время в развитых странах данный показатель составляет 1:1000 [1]. Наиболее распространенными злокачественными заболеваниями, сопряженными с беременностью, являются: рак молочной железы (РМЖ), гематологические болезни, рак шейки матки, рак яичника, рак щитовидной железы. Первое место по частоте выявления занимают РМЖ (10–30:100000) и гемобласты (10–60:100000 беременных женщин) [2]. Принимая во внимание тот факт, что формирование эффективного противоопухолевого иммунного ответа происходит на Th1-фоне [3], а успешное пролонгирование беременности возможно при условии сдерживания цитотоксического иммунного ответа и поляризации иммунного ответа по Th2-пути [4], оценка баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в периферической крови беременных женщин с онкологическими заболеваниями представляет несомненный интерес.

В настоящее время большое внимание уделяется возможности применения противоопухолевых химиопрепаратов у женщин с онкологическими заболеваниями в течение беременности [5–7]. Противоопухолевые средства способны оказывать выраженное стимулирующее влияние на цитокин-продуцирующую активность иммунных клеток как напрямую, так и за счет активирующего влияния антигенов, появляющихся вследствие разрушения опухолевых клеток [8]. Доказано, что избыточный провоспалительный фон у женщин с РМЖ может оказывать существенное негативное влияние на их когнитивные функции после противоопухолевого лечения [9]. Спектр применяемых во время беременности химиопрепаратов ограничен, поскольку многие из них имеют малую молекулярную массу, липидорастворимы и неионизированы, что благоприятствует их пассивному прохождению через плацентарный барьер. Тем не менее, концентрация их в крови плода находится на низком уровне, что объясняется снижением всасывания препаратов в желудочно-кишечном тракте матери, изменением их фармакокинетики вследствие формирования особого гормонального фона, особенностями гемодинамики (увеличение объема жидкости в организме беременной женщины, приводящее к снижению концентрации препарата и увеличению периода его полувыведения), а также наличием плацентарных

белков, регулирующих содержание лекарственных веществ в крови плода [5]. Применение химиопрепаратов в I триместре беременности оказывает наиболее выраженный тератогенный эффект: возможно повреждение сердца, нервной трубки, органов слуха и зрения у плода [10]. В то же время, во II и III триместре основные этапы органогенеза завершены, и риск развития пороков у плода минимален [5]. Однако вопрос о влиянии противоопухолевых лекарственных средств на иммунную систему плода и новорожденного изучен недостаточно.

Цель исследования: определить содержание цитокинов, хемокинов, ростовых факторов в периферической крови женщин с онкологическими заболеваниями, принимавших противоопухолевую химиотерапию во время беременности, и в крови их новорожденных.

Материал и методы исследования

В проспективное когортное исследование включены 10 беременных женщин с онкологическими заболеваниями, получавших химиотерапию во время беременности, и их новорожденные дети. Группу сравнения составили 9 женщин с физиологическим течением беременности и их новорожденные. Осуществляли забор периферической венозной крови у женщин перед родоразрешением, крови из вены пуповины и периферической крови новорожденных в возрасте 3 суток и 1 месяца жизни. Содержание цитокинов в плазме определяли мультиплексным методом на анализаторе Bioplex 200 (Bio-Rad, USA) с применением коммерческого набора (Bio-Rad, USA). Оценивали уровень провоспалительных (интерферон (IFN) γ , фактор некроза опухоли (TNF) α , интерлейкины (IL)-1b, IL-2, IL-6, IL-9, IL-12, IL-15, IL-17) и противовоспалительных (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, антагонист рецептора IL-1 (IL-1Ra)) цитокинов, хемокинов (IL-8, моноцитарный (MCP-1) и эозинофильный (Eotaxin) хемотаксические факторы, макрофагальные белки воспаления (MIP-1 α , MIP-1 β), хемокин, экспрессируемый и секретируемый T-клетками при активации (RANTES), индуцируемый интерфероном- γ белок (IP-10)) и ростовых факторов (вакуло-эндотелиальный (VEGF) и тромбоцитарный (PDGF bb) факторы роста, основной фактор роста фибробластов (FGF-b), колониестимулирующие факторы (G-CSF, GM-CSF), IL-7).

Статистическую обработку проводили методами вариационной статистики с использованием пакета программ MedCalc (Бельгия). Проверку нормальности распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). В случае, когда распределение данных в выборке отличалось от нормального, результаты представлены как медиана (25–75-й процентиля). Различия считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст женщин из основной группы составил $27 \pm 4,8$ года, женщин из группы сравнения – $33 \pm 5,5$ года ($P = 0,046$). Среди онкологических заболеваний у пациенток из основной группы выявлены: лимфома Ходжкина у 4 пациенток, РМЖ – у 3, хронический миелолейкоз – у 2 и рак яичника – у 1 женщины. У 5 беременных заболевание впервые выявлено в I триместре, у 5 – во II. Женщины с РМЖ получили полихимиотерапию (ПХТ) по следующим схемам: АС (доксорубин и циклофосфамид) и ЕС (эпирубин и доксорубин), беременным с гемобластомами назначали ПХТ по схемам ВЕАСОРР (блеомицин, этопозид, доксорубин, винкристин, прокарбазин, преднизолон) и АВВД (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), также использовалась терапия иматинибом.

Родоразрешение в основной группе произошло через естественные родовые пути в 4 случаях, путем кесарева сечения – в 5 случаях, в 1 случае применили вакуум-экстракцию плода. Четыре пациентки из основной группы родоразрешены на сроке 34–36 недель беременности в связи с необходимостью проведения агрессивной терапии заболевания. Среди показаний к оперативному родоразрешению выделяли преждевременный разрыв плодных оболочек в 1 случае, наличие рубца на матке после предыдущих операций кесарева сечения у 3 женщин, ухудшение состояния плода по данным кардиотокографии в 1 случае. В группе сравнения через естественные родовые пути родоразрешены 6 женщин, 3 пациенткам выполнена операция кесарева сечения в связи с наличием рубца на матке после предыдущего оперативного родоразрешения.

Результаты исследования уровня цитокинов в периферической женской крови представлены в табл. 1.

Ранее нами было показано, что для беременных с онкологическими заболеваниями на фоне иммуносупрессивной терапии характерны некоторые признаки дисбаланса в клеточном звене иммунитета, которые проявлялись снижением иммунорегуляторного индекса и количества В-лимфоцитов, увеличением содержания активированных Т-лимфоцитов и лимфоцитов, готовых к апоптозу [11]. Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что в плазме крови женщин с онкологическими заболеваниями, принимавших

противоопухолевые химиопрепараты во время беременности, снижено содержание ряда провоспалительных (IL-1b, IL-2, IL-15, IL-17, TNF α , IFN γ) и противовоспалительных (IL-1Ra, IL-4, IL-5) цитокинов, хемокинов (IL-8, MIP-1 α , Eotaxin) и ростовых факторов (GM-CSF, IL-7, VEGF, PDGF bb, FGF-b) по сравнению со здоровыми беременными женщинами. Обращает на себя внимание, что содержание гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора снижено в 3,9 раза относительно группы сравнения. Направление поляризации иммунного ответа, определенное нами как отношение провоспалительного IFN γ к противовоспалительному IL-4, статистически значимо не различалось в исследуемых группах: 13,2 (12,83–14,74) в группе сравнения и 15,1 (13,73–16,80) – в основной группе ($P = 0,10$), что может свидетельствовать об отсутствии существенного воздействия применяемой терапии на баланс про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с онкологическими заболеваниями.

Анализ состояния обследованных новорожденных показал, что дети от матерей с онкологическими заболеваниями имели более низкие массу и длину тела при рождении относительно группы сравнения: $2923,7 \pm 687,2$ г против $3627,3 \pm 384,7$ г ($P = 0,015$) и $48,8 \pm 3,6$ см против $52,9 \pm 1,90$ см ($P = 0,008$). 9 из 10 детей от матерей с онкологическими заболеваниями наблюдались после рождения в физиологическом отделении новорожденных, 1 ребенок поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с недоношенностью (34 недели гестации) и наличием дыхательных нарушений. Следует отметить, что длительность пребывания новорожденных в стационаре статистически значимо не различалась: 4 (4,0–5,0) дня в основной группе и 4 (3,8–5,3) дня в группе сравнения ($P = 0,55$).

Согласно имеющимся данным, «основная патология новорожденных детей у матерей с РМЖ, как с лечением, так и без него во время беременности связана с досрочным родоразрешением, морфофункциональной незрелостью, недоношенностью, а не с проведением противоопухолевой терапии во время беременности» [12]. Авторами другой статьи было показано, что большинство детей от женщин с лимфомой Ходжкина «родились здоровыми, в последующем их физическое и психическое состояние, частота и структура заболеваемости не отличались от таковых в общей популяции» [13]. Среди новорожденных из основной группы, включенных в данное исследование, у 4 отмечалось стойкое фетальное кровообращение (открытый артериальный проток, открытое овальное окно, межпредсердное сообщение), у 2 детей диагностировано антенатальное внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени, у 1 – врожденная пневмония, гипербилирубинемия, анемия, 3 детей родились здоровыми. При дальнейшем наблюдении за новорожденными из данной группы отмечено, что их развитие не отличалось от такового у детей из группы сравнения.

Ранее мы показали, что субпопуляционный состав лимфоцитов в пуповинной крови новорожденных детей от матерей с онкологическими заболеваниями

ми, получавших химиотерапию во время беременности, статистически значимо не отличается от соответствующих показателей в пуповинной крови здоровых доношенных новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности [11]. Мы проанализировали содержание растворимых факторов в плазме пуповинной крови обследованных детей (табл. 2).

Отмечено, что в пуповинной крови новорожденных от матерей с онкологическими заболеваниями, получавших ПХТ во время беременности повышено содержание индуцируемого $IFN\gamma$ белка (IP-10) относительно группы сравнения. Данный хемокин секретируется в ответ на повышение концентрации $IFN\gamma$ и необходим для привлечения моноцитов, Т-, NK- и дендритных клеток. Показано, что гиперпродукция IP-10 наблюдается при воспалительных состояниях, обусловленных Th1-иммунным ответом. IP-10 обладает ангиостатическими свойства-

ми, в том числе при онкологических заболеваниях [14]. Уровень остальных исследуемых факторов статистически значимо не различался ($P>0,05$), что может свидетельствовать об отсутствии существенного воздействия на плод применяемой терапии.

Парное сравнение уровней цитокинов в пуповинной крови новорожденных и периферической крови их матерей выявило достоверно более высокое содержание IL-5, ростового фактора VEGF и хемокина MIP-1b в пуповинной крови новорожденных обеих групп по сравнению с периферической кровью их матерей ($P<0,01$ во всех случаях).

В группе сравнения в пуповинной крови концентрация $IFN\gamma$, MCP-1 также выше, чем у матерей ($P<0,01$). Напротив, содержание хемокина IP-10 в пуповинной крови было в 2,1 раза ниже, чем в женской ($P=0,0078$).

В отличие от группы сравнения, в основной группе содержание $IFN\gamma$, MCP-1 и IP-10 у детей и

Таблица 1. Содержание (пг/мл) цитокинов в плазме крови беременных женщин с онкологическими заболеваниями и с физиологическим течением беременности, Me (25–75-й процентиля)

Показатель	Основная группа, n=10	Группа сравнения, n=9	P
IL-1b	2,0 (0,16–3,93)	7,0 (5,13–7,62)	0,008
IL-2	44,0 (29,78–50,36)	58,1 (55,27–66,97)	0,003
IL-5	19,8 (6,55–23,58)	28,2 (25,90–31,79)	0,011
IL-6	37,3 (18,17–67,77)	28,1 (21,96–58,25)	0,62
IL-9	20,5 (14,29–30,91)	28,4 (24,87–42,10)	0,086
IL-12	34,8 (29,97–43,50)	51,1 (40,74–69,10)	0,06
IL-15	16,3 (12,94–19,46)	22,8 (19,46–24,75)	0,013
IL-17	144,4 (103,37–186,11)	219,4 (212,75–260,88)	0,0002
TNF α	718,67 (363,36–842,14)	897,5 (810,39–1083,77)	0,018
$IFN\gamma$	122,2 (71,04–149,35)	153,6 (143,70–185,70)	0,041
IL-1Ra	210,4 (153,43–250,02)	289,6 (235,88–346,16)	0,037
IL-4	8,3 (5,16–9,98)	11,7 (10,51–13,47)	0,007
IL-10	15,2 (12,84–18,55)	22,2 (14,01–34,84)	0,35
IL-13	17,6 (8,76–24,01)	23,8 (18,86–26,53)	0,22
IL-8	85,1 (79,58–94,21)	124,1 (97,83–146,09)	0,046
MIP-1b	140,0 (92,24–171,38)	123,1 (111,95–155,96)	0,74
MIP-1a	9,8 (8,70–10,36)	13,2 (11,80–15,61)	0,025
IP-10	611,0 (451,97–942,92)	616,2 (580,63–768,02)	0,74
MCP	81,3 (70,83–123,10)	88,8 (78,72–92,00)	0,65
Eotaxin	126,7 (104,34–143,01)	147,9 (141,23–173,90)	0,031
RANTES	12088,0 (8184,20–17848,77)	13114,5 (11874,26–17156,41)	0,37
GM-CSF	29,7 (21,58–36,01)	115,8 (79,19–153,14)	0,0002
G-CSF	115,8 (79,19–153,14)	160,2 (136,44–184,37)	0,10
IL-7	14,8 (6,73–16,91)	19,2 (17,41–24,27)	0,025
VEGF	15,06 (6,84–19,33)	28,1 (22,98–30,85)	0,007
PDGF bb	1142,0 (998,33–2142,75)	2750,2 (2547,75–4005,46)	0,001
FGF-b	65,7 (62,51–88,71)	95,5 (82,34–102,91)	0,041

женщин не различалось. В то же время уровень провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-12, IL-15, хемокина IL-8 и тромбоцитарного ростового фактора PDGF bb, участвующего в регуляции сосудистого гомеостаза и ангиогенеза, статистически значимо выше в пуповинной крови, чем в периферической женской ($P < 0,05$ во всех случаях).

Принимая во внимание недостаток сведений об отсроченном эффекте ПХТ на состояние здоровья детей, мы оценили содержание цитокинов в плазме крови одних и тех же новорожденных из основной группы при рождении, на 3-и сутки жизни и спустя 1 месяц после рождения. Обнаружено статистически значимое снижение концентрации ряда цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в плазме крови детей через месяц после рождения по сравнению с соответствующими показателями на 3-и сутки жизни (рисунки).

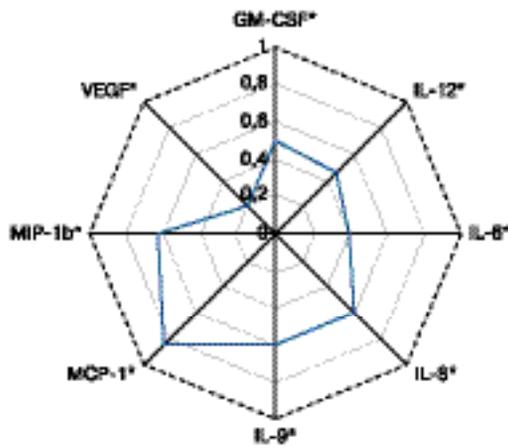
Показано отношение уровня исследуемых факторов в плазме крови детей в возрасте 1 месяца к их содержанию в крови новорожденных 3-х суток жизни.

Уменьшение концентрации исследуемых цитокинов может быть связано с их расходом в связи с миграцией и активацией эффекторных клеток иммунной системы, вызванными адаптацией новорожденных к условиям внеутробного существования и заселением органов и тканей иммунными клетками. В то же время мы не выявили статистически значимых различий при сравнении концентрации анализируемых факторов в пуповинной и венозной крови новорожденных 3-х суток жизни, а также в крови детей при рождении и спустя 1 месяц ($P > 0,05$). Обращает на себя внимание, что в периферической крови детей в возрасте 1 месяца содержание VEGF по-прежнему остается выше,

Таблица 2. Содержание (пг/мл) цитокинов в пуповинной крови новорожденных детей от матерей с онкологическими заболеваниями и от женщин с физиологическим течением беременности, Ме (25–75-й процентиля)

Показатель	Основная группа, n=10	Группа сравнения, n=9	P
IL-1b	7,6 (5,63–10,94)	8,1 (6,97–9,89)	0,88
IL-2	63,9 (45,65–73,30)	61,0 (54,37–66,58)	0,85
IL-5	30,7 (17,58–36,15)	34,6 (30,23–38,76)	0,24
IL-6	37,1 (27,84–114,91)	30,5 (26,93–34,43)	0,25
IL-9	30,4 (25,86–35,46)	32,3 (28,80–35,82)	0,57
IL-12	84,6 (62,35–105,08)	83,7 (77,10–114,25)	0,68
IL-15	25,6 (19,58–38,50)	22,4 (20,79–26,20)	0,31
IL-17	231,3 (207,43–252,41)	232,3 (177,24–260,26)	0,68
TNF α	913,3 (720,39–1317,88)	1023,2 (923,11–1471,39)	0,27
IFN γ	184,0 (123,66–216,34)	175,8 (173,02–249,91)	0,38
IL-1Ra	272,6 (218,90–370,97)	306,5 (269,09–246,21)	0,57
IL-4	11,7 (9,44–15,22)	13,1 (12,20–15,70)	0,25
IL-10	24,2 (14,01–33,45)	23,7 (18,42–32,74)	0,73
IL-13	23,0 (21,78–34,21)	27,7 (18,60–31,49)	0,85
IL-8	176,8 (130,55–580,05)	157,0 (127,28–199,57)	0,73
MIP-1b	289,4 (207,80–388,88)	258,1 (178,95–392,06)	0,47
MIP-1a	15,5 (14,69–17,18)	14,2 (13,62–23,36)	0,76
IP-10	447,3 (401,26–555,21)	300,5 (197,68–413,93)	0,028
MCP	127,9 (81,99–328,60)	109,5 (95,52–123,20)	0,24
Eotaxin	155,5 (137,33–206,80)	172,3 (140,76–202,84)	0,91
RANTES	17370,0 (12519,68–19794,84)	15740,3 (12837,61–16854,45)	0,21
GM-CSF	36,8 (21,13–65,73)	33,8 (29,04–51,02)	0,73
G-CSF	192,3 (105,09–292,80)	188,9 (138,33–218,37)	0,62
IL-7	19,1 (12,35–26,60)	20,8 (17,58–25,71)	0,52
VEGF	137,6 (58,84–225,61)	159,6 (96,79–205,11)	0,82
PDGF bb	2819,8 (1845,66–3176,51)	2225,3 (1433,22–4654,14)	0,43
FGF-b	108,6 (72,73–135,45)	92,4 (81,74–112,80)	0,49

Рисунок. Сравнение содержания цитокинов в крови детей от женщин с онкологическими заболеваниями, получивших ГХТ во время беременности



Пунктиром показано равенство значений.
 * - P<0,05.

чем в крови их матерей: 105,3 (49,66–155,55) пг/мл и 9,6 (4,87–15,87) пг/мл, $P=0,031$. Данный факт может быть обусловлен продолжающимися постнатально процессами ангиогенеза.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что цитокин-продуцирующая способность иммунных клеток у беременных с онкологическими заболеваниями, принимавших противоопухолевые химиопрепараты, снижена относительно здоровых беременных женщин. Применяемые матерью лекарственные средства не оказали существенного влияния на уровень цитокинов в пуповинной крови новорожденных. Физическое и психическое развитие детей от женщин из данной группы происходит в соответствии с возрастными нормами. К концу неонатального периода содержание цитокинов в крови новорожденных снижалось относительно соответствующих показателей в возрасте 3 суток жизни.

Литература/References

1. *Triunfo S., Scambia G.* Cancer in pregnancy: diagnosis, treatment and neonatal outcome. *Minerva Ginecol.* 2014; 66(3): 325-34.
2. *Salani R., Billingsley C., Crafton S.* Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologist. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 211(1): 7-14.

3. *Disis M.L.* Immune regulation of cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(29): 4531-8.
4. *Saito Sh., Nakashima A., Shima T., Ito M.* Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63(6): 601-10.
5. *Esposito S., Tenconi R., Preti V., Groppali E., Principi N.* Chemotherapy against cancer during pregnancy. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(38): e4899.
6. *Abdalla N., Bizoń M., Piórkowski R., Staniewski P., Cendrowski K., Sawicki W.* Does chemotherapy for gynecological malignancies during pregnancy cause fetal growth restriction? *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 7543421.
7. *Vandenbroucke T., Verhecke M., Fumagalli M., Lok C., Amant F.* Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2017; 1(4): 302-10.
8. *Seruga B., Zhang H., Bernstein L.J., Tannock I.F.* Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8(11): 887-99.
9. *Cheung Y.T., Ng T., Shwe M., Ho H.K., Foo K.M., Cham M.T. et al.* Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann. Oncol.* 2015; 26(7): 1446-51.
10. *Walton J.R., Prasad M.R.* Obstetric and neonatal outcomes of cancer treated during pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011; 54(4): 567-73.
11. *Макиева М.И., Матвеева Н.К., Ванько Л.В., Цой Т.А., Жукова А.С., Шаталова Е.А., Полушкина Е.С., Аверьянова М.В., Тимофеева Л.А., Кречетова Л.В., Зубков В.В., Шмаков Р.Г.* Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных у матерей с онкологическими заболеваниями. *Акушерство и гинекология.* 2017; 11: 92-9. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.11.92-99> [Makieva M.I., Matveeva N.K., Vanko L.V., Tsoi T.A., Zhukova A.S., Shatalova E.A., Polushkina E.S., Averyanova M.V., Timofeeva L.A., Krechetova L.V., Zubkov V.V., Shmakov P.G. Clinical and immunological characteristics of newborn infants from mothers with cancers. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2017; (11): 92-9. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.11.92-99>]
12. *Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Зубков В.В.* Здоровье детей, рожденных женщинами с раком молочной железы, связанным с беременностью. *Акушерство и гинекология.* 2014; 7: 33-7. [Volocheva M.V., Shmakov R.G., Zubkov V.V. The health of babies born to women with pregnancy-associated breast cancer. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2014; (7): 33-7. (in Russian)]
13. *Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Шелконогова Л.Н., Павлов В.В.* Беременность, роды и состояние здоровья детей, родившихся у женщин с лимфомой Ходжкина после лучевого или комбинированного химиолучевого лечения. *Клиническая онкогематология.* 2012; 5(3): 218-23. [Shakhtarina S.V., Danilenko A.A., Shchelkonogova L.N., Pavlov V.V. Pregnancy, childbirth and health of children born to women with Hodgkin's lymphoma after radiation or combined chemoradiotherapy. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012; 5(3): 218-23. (in Russian)]
14. *Yang J., Richmond A.* The angiostatic activity of interferon-inducible protein-10/CXCL10 in human melanoma depends on binding to CXCR3 but not to glycosaminoglycan. *Mol. Ther.* 2004; 9(6): 846-55.

Поступила 14.12.2017

Принята в печать 22.12.2017

Received 14.12.2017

Accepted 22.12.2017

Сведения об авторах:

Жукова Анастасия Сергеевна, научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-11-83. E-mail: a_belyaeva@oparina4.ru

Макиева Мзия Ильинична, врач неонатолог, педиатр, зав. по клинической работе отделения новорожденных ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 531-44-44. E-mail: m_makieva@oparina4.ru

Ванько Людмила Викторовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-11-83. E-mail: lvanko@mail.ru

Вторушина Валентина Валентиновна, к.м.н., врач лаборатории клинической иммунологии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-11-83. E-mail: vtorushina@inbox.ru
Матвеева Наталья Константиновна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-11-83. E-mail: matveeva_nk@mail.ru
Цой Татьяна Александровна, врач неонатолог отделения новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-26-10. E-mail: t_tsoy@oparina4.ru
Волочаева Мария Вячеславовна, к.м.н., врач акушер-гинеколог второго акушерского физиологического отделения ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-07-77. E-mail: m_volochaeva@oparina4.ru
Тимофеева Лейла Акакиевна, к.м.н., зав. отделением новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-08-83. E-mail: l_timofeeva@oparina4.ru
Кречетова Любовь Валентиновна, к.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-11-83. E-mail: k_l_v@mail.ru
Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., зав. отделом неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-22-66. E-mail: v_zubkov@oparina4.ru
Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., главный врач ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-72-00. E-mail: r_shmakov@oparina4.ru

About the authors:

Zhukova, Anastasiya S., research worker in Laboratory of clinical immunology, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381183. E-mail: a_belyaeva@oparina4.ru
Makieva, Mziya I., neonatologist, pediatrician, the Head of the clinical work of the Department of newborns, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74955314444. E-mail: m_makieva@oparina4.ru
Vanko, Lyudmila V., Doctor of Medicine, professor, leading research worker in Laboratory of clinical immunology, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381183. E-mail: lvanko@mail.ru
Vtorushina, Valentina V., PhD in medical sciences, doctor of laboratory diagnostics in Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381183. E-mail: vtorushina@inbox.ru
Matveeva, Natalia K., PhD in biological sciences, senior researcher in Laboratory of clinical immunology, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381183. E-mail: matveeva_nk@mail.ru
Tsoy, Tatiana A., neonatologist of the Department of newborns, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954382610. E-mail: t_tsoy@oparina4.ru
Volochaeva, Maria V., PhD in medical sciences, obstetrician-gynecologist of the obstetric department of physiological, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954380777. E-mail: m_volochaeva@oparina4.ru
Timofeeva, Leila A., PhD in medical sciences, the Head of the Department of newborns, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954380883. E-mail: l_timofeeva@oparina4.ru
Krechetova, Lyudmila V., PhD in medical sciences, the Head of Laboratory of clinical immunology, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381183. E-mail: k_l_v@mail.ru
Zubkov, Viktor V., Doctor of Medicine, the Head of the Department of Neonatology and Pediatrics, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954382266. E-mail: v_zubkov@oparina4.ru
Shmakov, Roman G., Doctor of Medicine, Head Physician of National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954387200. E-mail: r_shmakov@oparina4.ru