

**Оптимизация и характеристика экспериментальной модели
иммунологического невынашивания беременности у мышей**

Научный руководитель – Фатхудинов Тимур Хайсамудинович

Сидельникова Мария Дмитриевна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: Msidelnikova@rambler.ru

Резюме. Экспериментальная мышинная модель невынашивания беременности СВА/J × DBA/2 с применением липополисахарида (ЛПС) бактерий в качестве абортгена может быть использована для изучения патогенеза и путей коррекции иммунологического невынашивания беременности у человека [1]. Введение ЛПС приводит к развитию плацентарной недостаточности и воспалению в плаценте - состояниям, являющимся основными триггерами невынашивания беременности у человека.

Актуальность. В современном акушерстве проблема невынашивания беременности остается крайне актуальной. Частота спонтанных абортов составляет 10-35% от общего числа желанных беременностей по данным разных авторов. Причины данной патологии разнообразны, однако на одной из ведущих позиций находятся иммунные нарушения. Несмотря на то, что в последние годы знания в области иммунологии беременности значительно расширились, частоту спонтанных прерываний беременности снизить не удастся. Трудности изучения данного патологического состояния связаны с очень ограниченными возможностями проведения исследований на беременных женщинах и отсутствием экспериментальных моделей, воспроизводящих невынашивание беременности. Актуальность данного исследования заключается в том, что создание адекватной экспериментальной мышинной модели невынашивания беременности позволит изучить иммунологию и иммунопатологию беременности, разрабатывать новые способы лечения и профилактики невынашивания беременности на доклиническом этапе.

Целью исследования являлась оптимизация и характеристика экспериментальной модели невынашивания беременности на лабораторных мышах.

Материалы и методы. В работе была воспроизведена одна из наиболее изученных экспериментальных моделей иммуноопосредованного невынашивания беременности, в рамках которой скрещивают мышей линий СВА/J и DBA/2 [5]. При данном скрещивании наблюдают более высокий процент спонтанной резорбции эмбрионов, чем в парах СВА/J × BALB/c (фертильный контроль). Для увеличения частоты резорбций беременным самкам СВА/J на 7-е сутки гестации внутривбрюшинно вводили липополисахарид бактерий (ЛПС) в дозе 1 мг/кг. На 14-е сутки гестации производили забор плацент для проведения последующего гистологического исследования и морфометрии структур плаценты. Также оценивали экспрессию генов некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в плацентах нормальных и резорбированных плодов с помощью ПЦР в реальном времени.

Результаты и заключение. Введение ЛПС беременным самкам приводило к увеличению частоты спонтанных абортов. При морфометрии структур плаценты были отмечены признаки развития плацентарной недостаточности в плацентах резорбированных плодов, что проявлялось уменьшением объемной доли и запускованием сосудов плода (медиана значений при резорбции 1,98 [1,42; 3,07], в норме -12,16 [11,17; 13,31], $p < 0,001$), расширением и полнокровием сосудов матери (17,41 [12,66; 22,58] и 10,84 [8,39; 12,36], $p < 0,001$), уменьшением толщины слоя гигантских клеток трофобласта (28,16 [23,89; 35,73] и 72,45

[68,43; 77,12], $p < 0,001$) [2]. Анализ результатов ПЦР показал преобладание в плацентах резорбированных плодов таких цитокинов, как IL 2, IFN γ , TNF α , которые, в недавнее время, получили название «абортотенные» [4]. Сдвиг цитокинового баланса в сторону образования провоспалительных цитокинов в плацентах мышей, получавших ЛПС, позволяет говорить о наличии воспалительной реакции в плаценте [6]. Стоит отметить, что в плацентах животных контрольной группы отмечалась более высокая концентрация IL 10 - важнейшего противовоспалительного цитокина, способствующего прогрессированию беременности [3].

Описанные выше патологические процессы наблюдаются в плаценте при невынашивании беременности у человека. Так, частота развития плацентарной недостаточности при невынашивании беременности составляет 50-77%. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что мышиная модель CBA/J $\times$ DBA/2 является адекватной экспериментальной моделью, воспроизводящей иммунозависимое невынашивание беременности у человека, и позволяет изучать данную патологию *in vivo*.

Источники и литература

- 1) Артемьева К.А., Болтовская М.Н., Калюжин О.В. Моделирование иммунозависимого невынашивания беременности на мышах с использованием гликозида мурамил-пептида // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». –2012. – № 2. – С. 34–39.
- 2) Болтовская М.Н., Артемьева К.А., Назимова С.В. и др. Структурно-функциональное сопоставление плаценты человека и мыши как обоснование для моделирования невынашивания беременности // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2014. – № 1. – С. 73–78.
- 3) Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. –2008. –Т.8, № 3. –С. 37–41.
- 4) Павлов О.В., Сельков С.А. Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления // Журнал акушерства и женских болезней. –2004. Т. LIII, № 1. –С. 89–97.
- 5) Bonney E.A., Brown S.A. To drive or be driven: The path of a mouse model of recurrent pregnancy loss // Reproduction. –2014. –№ 5. –P.153-167.
- 6) Saito S., Shima T., Nakashima A., Ito, M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy // American journal of reproductive immunology. –2010. –Vol.63, № 6. –P. 601–610.