

УДК:618.2:571.27:577.175.632  
DOI 10.19110/1994-5655-2020-3-47-50

**М.Ф. БОРИСЕНКОВ**

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  
ЭНДОКРИННОЙ И ИММУННОЙ  
СИСТЕМ НА РАННИХ СРОКАХ  
БЕРЕМЕННОСТИ У МЫШЕЙ**

*Институт физиологии  
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,  
г. Сыктывкар*

*[borisenkov@phusiol.komisc.ru](mailto:borisenkov@phusiol.komisc.ru)*

**M.F. BORISENKOV**

**INTERACTION OF ENDOCRINE AND  
IMMUNE SYSTEMS IN EARLY  
PREGNANCY IN MICE**

*Institute of Physiology, Federal Research Centre  
Komi Science Centre, Ural Branch, RAS,  
Syktyvkar*

**Аннотация**

В статье представлены результаты исследования состояния эндокринной и иммунной систем у мышей на ранних сроках беременности. Показано, что в течение беременности по мере увеличения уровня прогестерона происходит снижение содержания лейкоцитов в крови. На первой неделе беременности отмечено снижение продукции фактора некроза опухоли в яичниках. Высказано предположение, что снижение продукции цитокина в яичниках является необходимым условием сохранения функции желтого тела беременности.

**Ключевые слова:**

*прогестерон, фактор некроза опухоли альфа, беременность, мыши*

**Abstract**

The purpose of this work was to study the relationship between the endocrine and immune systems in mice during early pregnancy. In mice during pregnancy a significant decrease in the number of leukocytes in blood ( $p < 0.05$ ) and a significant negative correlation between progesterone level and the number of leukocytes ( $p < 0.01$ ) is observed. In the blood plasma of mice, there were no significant changes in the content of tumor necrosis factor alpha, whereas the production of cytokine by the ovaries and surrounding adipose tissue depends on the stage of the reproductive cycle. In the first week of pregnancy, there was a significant decrease in tissue production of tumor necrosis factor alpha compared to non-pregnant mice ( $p < 0.01$ ) and females in the second week of pregnancy ( $p < 0.05$ ). It can be assumed that low production of tumor necrosis factor alpha by the ovaries and surrounding adipose tissue in the first week of pregnancy is a necessary condition for maintaining the function of the corpus luteum during this critical period.

**Keywords:**

*progesterone, tumor necrosis factor alpha, pregnancy, mice*

●  
**Введение**

Во время беременности у мышей происходят существенные изменения функции эндокринной и иммунной систем при их тесной взаимной координации, что является важнейшим условием успешного оплодотворения и вынашивания плода. Эмбрион, наполовину состоящий из генетически чужеродного материала, непосредственно контактирует с иммунной системой материнского организма. Для нормального протекания беременности необходимо подавление иммунного ответа, направленного на отторжение чужеродного тела. Механизмы подавления иммунной системы матери при плодотворении до конца не выяснены [1]. Наиболее изучен механизм локальной иммуносупрессии под действием факторов, выделяемых плодом и маткой [2]. В

то же время эндокринные механизмы регуляции иммунной системы во время беременности изучены недостаточно [3]. В последнее время появились сообщения, указывающие на взаимодействие иммунной и эндокринной систем на уровне яичников. Установлено, что иммунная система участвует в регуляции функции желтого тела [4]. В исследованиях на грызунах показано, что стимуляция моноклональными антителами рецепторов фактора некроза опухоли альфа на ранних сроках беременности приводит к снижению уровня прогестерона и к частичной резорбции плодов [5]. Однако неизвестна динамика содержания фактора некроза опухоли альфа у животных во время нормального протекания беременности.

Цель настоящей работы – изучить состояние эндокринной и иммунной систем у мышей на ранних сроках беременности.

### Методика

Исследования проведены на половозрелых самках белых беспородных мышей. Животных содержали в виварии с режимом освещения свет:темнота=12:12. Воду и пищу давали без ограничений. Фазы эстрального цикла определяли по клеточному составу вагинальных мазков. В фазу эструса самок из опытной группы (n=18) подсаживали к самцам на 12 ч. Забой животных проводили на 7-й и 14-й дни беременности. Контролем служили небеременные самки (n=18). У мышей под общим эфирным наркозом брали кровь путем пункции сердца инсулиновым шприцом с гепарином. В цельной крови определяли содержание лейкоцитов с помощью камеры Горяева. Плазму крови готовили центрифугированием (3000 об/мин; 15 мин). Яичники с окружающей их жировой тканью делили на две части и помещали в питательную среду Хенкса. Одну часть инкубировали с липополисахаридом *E.coli* («Sigma»), а другую – со стерильным физраствором в течение 4 ч при t=37°C. Полученные образцы плазмы и среды инкубации ткани хранили при -20°C до проведения анализа.

Содержание гормонов и цитокина определяли иммуноферментным методом. Содержание прогестерона устанавливали в плазме крови с применением наборов фирмы «АлкорБио» (г.Санкт-Петербург), а фактора некроза опухоли альфа – в плазме крови и среде инкубации тканей – с использованием моноклональных антител фирмы «eBioscience», согласно протоколу фирмы-производителя. Продукцию фактора некроза опухоли альфа тканями определяли как разницу между содержанием цитокина в инкубационной среде с добавлением и без добавления липополисахарида. Результаты обрабатывали статистически. Достоверность разницы между сравниваемыми выборками оценивали с помощью непараметрического критерия Ван-дер-Вардена [6], а взаимосвязь – по коэффициенту парной корреляции.

### Результаты и обсуждение

Содержание прогестерона на первой неделе беременности примерно в 10 раз (p<0.005), а на второй неделе – в 20 раз (p<0.001) выше, чем у небеременных мышей (рис. А). В ходе беременности в крови мышей происходит снижение содержания лейкоцитов (p<0.05, рис. Б). Между прогестероном и количеством лейкоцитов отмечена отрицательная корреляционная

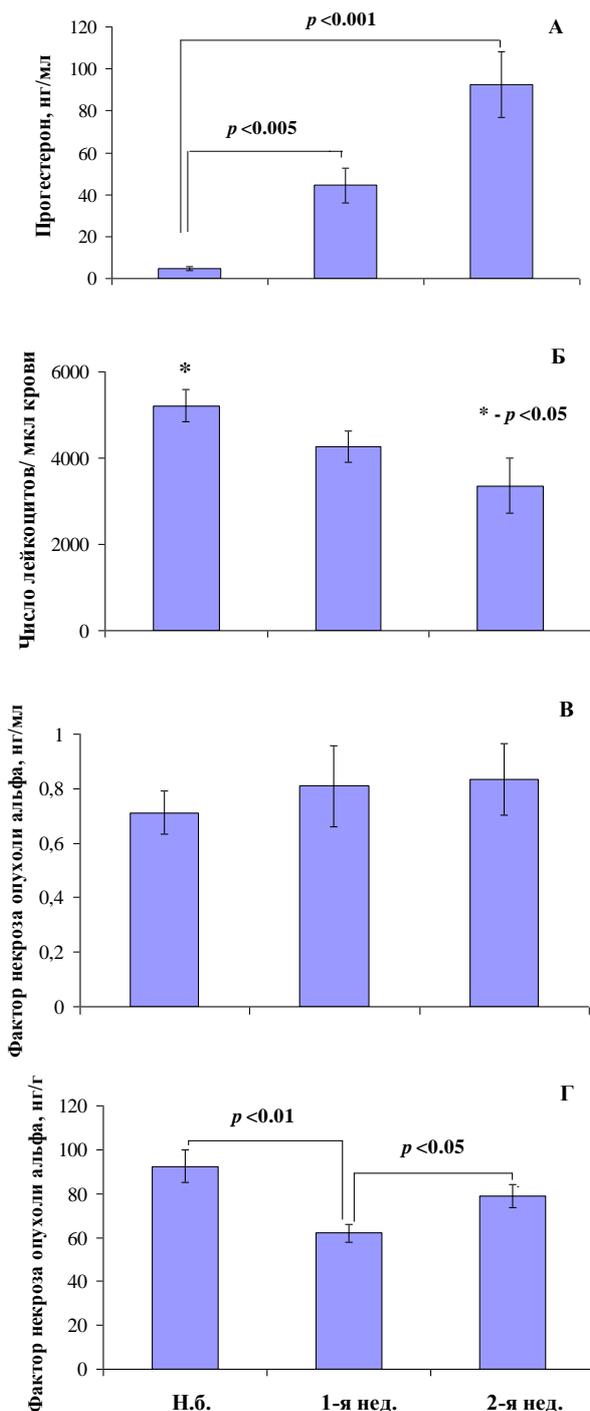


Рис. Содержание прогестерона (А), лейкоцитов (Б), фактора некроза опухоли в плазме крови (Б) и продукция фактора некроза опухоли альфа яичниками и окружающей их жировой тканью (Г) у небеременных мышей (н.б.), на 1-й и 2-й неделях беременности.

Fig. The content of progesterone (A), leukocytes (B), tumor necrosis factor in blood plasma (B) and the production of tumor necrosis factor alpha by the ovaries and surrounding adipose tissue (Г) in nonpregnant mice (н.б.), at the 1st and 2nd weeks of pregnancy.

зависимость ( $r=-0.3$ ;  $p<0.01$ ). Продукция фактора некроза опухоли альфа яичниками и окружающей их жировой тканью мышей на порядок выше, чем содержание цитокина в плазме крови (рис. В, Г). В плазме крови мышей не отмечено достоверных изменений фактора некроза опухоли альфа (рис. В). Установлено достоверное снижение продукции тканями фактора некроза опухоли альфа на 7-й день беременности по сравнению с небеременными ( $p<0.01$ ) и мышами на 14-м дне беременности ( $p<0.05$ ; рис. Г).

Содержание прогестерона у беременных самок в 10–20 раз выше, чем у небеременных (рис. А). У мышей, находящихся на 1-й неделе беременности, уровень прогестерона ( $44.4\pm 8.2$  нг/мл) поддерживается исключительно за счет биосинтеза гормона желтым телом [7]. На 2-й неделе беременности наблюдается дальнейшее увеличение содержания прогестерона в крови до  $92.3\pm 15.7$  нг/мл. В этот период беременности у мышей начинается биосинтез прогестерона в плаценте [8].

Количество лейкоцитов в крови у самок на 2-й неделе беременности примерно в 1.5 раза меньше по сравнению с небеременными (рис. Б). Данное снижение, скорее всего, обусловлено ингибирующим действием высоких концентраций прогестерона на пролиферацию и активацию иммунокомпетентных клеток [2]. Подтверждением этому служит отмеченная нами отрицательная корреляционная зависимость между прогестероном и содержанием лейкоцитов.

Продукция фактора некроза опухоли альфа в яичниках и окружающей их жировой ткани мышей на порядок выше, чем содержание цитокина в плазме крови. Это свидетельствует о том, что основным источником цитокина является окружающая яичники ткань и согласуется с литературными данными о роли жировой ткани в выработке цитокинов и биосинтезе стероидных гормонов [9]. В работе [10] высказано предположение, что параовариальная жировая ткань является источником факторов, участвующих в регуляции функции яичников. Согласно нашим данным, таким фактором может быть фактор некроза опухоли альфа. Нами впервые выявлено достоверное снижение продукции фактора некроза опухоли альфа на 7-й день беременности по сравнению с небеременными и мышами на 14-м дне беременности (рис. Г). На ранних сроках беременности происходит формирование гормональной связи между маткой с имплантированным плодом и желтым телом, получившей название «механизм распознавания материнским организмом беременности» [7]. Возможно, снижение продукции фактора некроза опухоли альфа на первой неделе беременности в яичниках и параовариальной жировой ткани является необходимым условием для сохранения функции желтого тела мышей в этот критический период.

### Выводы

1. У мышей в течение беременности по мере увеличения уровня прогестерона в крови происходит снижение содержания лейкоцитов в крови.

2. На первой неделе беременности у мышей отмечено снижение продукции фактора некроза опухоли в яичниках.

Выражаю искреннюю благодарность А.С.Жук (СыктГУ) за помощь в сборе материалов для статьи.

### Литература

1. Говалло В.И. Иммунология репродукции. М.: Медицина, 1987. 304 с.
2. Ширшев С.В. Механизмы иммуоэндокринного контроля процессов репродукции/ УрО РАН. Екатеринбург, 2002. Т.1. 436 с.; Т.2. 585 с.
3. Кеворков Н.Н., Шилов Ю.И., Ширшев С.В., Черешнев В.А. Гормоны репродукции в регуляции процессов иммунитета. Екатеринбург: Наука, 1993. 172 с.
4. Sugino N., Telleria C.M., Gibori G. Differential regulation of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase in the rat corpus luteum: Induction of manganese superoxide dismutase messenger ribonucleic acid by inflammatory cytokines // Biol. Reprod. 1998. No 59(1). P.208–215.
5. Erlebacher A., Glimher L., Parlow A., Zang D. Ovarian insufficiency and early pregnancy loss induced by activation of the innate immune system//J. Clin. Invest. 2004. No 114(1). P. 39–48.
6. Лакун Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
7. Остин К., Шорт Р. Гормональная регуляция размножения у млекопитающих. М.: Мир, 1987. 187 с.
8. Hawkins D.F. Sex hormones in pregnancy. In: Obstetric therapeutics / Ed. Hawkins D.F. London, 1974. P. 614–624.
9. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // J. Clin. Endocr. 2006. № 89. P. 2548–2556.
10. Берштейн Л.М. Гормоны жировой ткани (адипоцитокينات): Онтогенетический и онкологический аспект проблемы // Успехи геронтологии. 2005. №16. С. 51–64.

### References

1. Govallo V.I. Immunologiya reproduksii [Immunology of reproduction]. Moscow: Medicine, 1987. 304 p.
2. Shirshov S.F. Mekhanizm immuno-endokrinnoi regulyatsii protsessov reproduksii [Mechanisms of immunoendocrine control of reproductive processes] / Ural Branch, RAS. Ekaterinburg, 2002. Vol. 1. 436 p.; Vol. 2. 585 p.
3. Kevorkov N.N., Shilov Yu.I., Shirshov S.V., Chereshevnev F.A. Gormoni reproduksii v regulyatsii protsessov immuniteta [Reproductive hormones in the regulation of immune processes]. Ekaterinburg: Nauka, 1993. 172 p.
4. Sugino N., Telleria C.M., Gibori G. Differential regulation of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase in the rat corpus luteum: Induction of manganese superoxide dismutase messenger ribonucleic acid by inflammatory cytokines // Biol. Reprod. 1998. No. 59(1). P. 208–215.
5. Erlebacher A., Glimher L., Parlow A., Zang D. Ovarian insufficiency and early pregnancy loss

- induced by activation of the innate immune system // *J. Clin. Invest.* 2004. No. 114(1). P. 39–48
6. *Lakin G. F.* Biometriya [Biometrics]. Moscow: High school, 1990. 352 p.
  7. *Austin K., Short R.* Gormonalnaya regulyatsiya razmnozheniya u mlekopitayuschich [Hormonal regulation of reproduction in mammals]. Moscow: Mir, 1987. 187 p.
  8. *Hawkins D.F.* Sex hormones in pregnancy. In: *Obstetric therapeutics* / Ed. D.F.Hawkins. London, 1974. P. 614–624.
  9. *Kershaw E.E., Flier J.S.* Adipose tissue as an endocrine organ // *J. Clin. Endocr.* 2006. № 89. P. 2548–2556.
  10. *Berstein L.M.* Gormoni zhirovoi tkani (adipocitikon): Ontogeneticheskii i onkologicheskii aspekti problemi [Fat tissue hormones (adipocytokines): Ontogenetic and oncological aspects of the problem] // *Uspekhi Gerontologii* [Advances in Gerontology]. 2005. No. 15. P. 51–64.

Статья поступила в редакцию 16.03.2020