

## ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА НА АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У БЕЛЫХ КРЫС

*Иванова А.С.*

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»  
Минздрава России, Иваново, Ивановская область, Российская Федерация

*Исследовали влияние in vitro липополисахарида кишечной палочки, метилового эфира L-аргинина, эстрадиола и прогестерона на активность перитонеальных и плацентарных макрофагов в условиях введения в организм альфа-токоферола в дозе 150 мг/кг каждые три дня, начиная с первого дня беременности. Оценку активности фагоцитов проводили на 20 день беременности. Было выявлено, что в условиях введения альфа-токоферола активность перитонеальных макрофагов достоверно не меняется, а плацентарные макрофаги повышают интенсивность фагоцитоза в ответ на липополисахарид и женские половые гормоны. Такая особенность, с нашей точки зрения, обеспечивает большую устойчивость к инфекциям и гормональным регуляторным влияниям в условиях постоянно меняющегося баланса между прооксидантной и антиоксидантной системами во время физиологической беременности.*

**Ключевые слова:** альфа-токоферол; беременность; фагоцитоз; макрофаги

## EFFECT OF ALPHA-TOCOPHEROL ON MACROPHAGE ACTIVITY DURING NORMAL PREGNANCY IN WHITE RATS

*Ivanova A.S.*

Ivanovo State Medical Academy,  
Ivanovo, Ivanovo region, Russian Federation

*The in vitro effect of Escherichia coli lipopolysaccharide, L-arginine methyl ester, estradiol and progesterone on the activity of peritoneal and placental macrophages was studied under conditions of administration of alpha-to-*

*copherol at a dose of 150 mg/kg every three days, starting from the first day of pregnancy. Phagocyte activity was assessed on the 20th day of pregnancy. It was found that under the conditions of administration of alpha-tocopherol, the activity of peritoneal macrophages does not significantly change, and placental macrophages increase the intensity of phagocytosis in response to lipopolysaccharide and female sex hormones. This feature, from our point of view, provides greater resistance to infections and hormonal regulatory influences in conditions of constantly changing balance between the pro-oxidant and antioxidant systems during physiological pregnancy.*

**Keywords:** *alpha-tocopherol; pregnancy; phagocytosis; macrophages*

Физиологическая беременность характеризуется динамическими изменениями интенсивности свободнорадикальных процессов и уровнем антиоксидантной защиты [2]. Это связано с многочисленными морфофункциональными перестройками в материнском организме, направленными на оптимизацию развития плода. В наших предыдущих исследованиях было выявлено, что введение альфа-токоферола, а, следовательно, подавление перекисного окисления липидов, негативно влияет на состояние кровообращения в плаценте, приводя к снижению массы тела плода и возникновению внутриутробной гипоксии [1]. Важную роль в регуляции фетоплацентарного кровообращения играют плацентарные макрофаги, выделяя целый спектр вазоактивных веществ [3]. Поэтому, с нашей точки зрения, представляет интерес изучить факторы, влияющие на активность плацентарных макрофагов, и сравнить ее с активностью макрофагов брюшной полости в условиях введения альфа-токоферола.

Цель исследования – изучить *in vitro* влияние липополисахарида кишечной палочки, метилового эфира L-аргинина, эстрадиола и прогестерона на активность перитонеальных и плацентарных макрофагов в условиях введения в организм альфа-токоферола.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на 10 белых нелинейных крысах-самках. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Академии. Крысам с первого дня беременности раз в три дня вводили внутримышечно масляный раствор альфа-токоферола ацетата (производство Тульская фармацевтическая фабрика) в дозе 150 мг/кг. На 20 день под золетилловым наркозом осу-

щественности декапитацию животных. Перитонеальные макрофаги получали из брюшной полости. Плацентарные макрофаги выделяли из гомогената плаценты с помощью фиксированного градиента плотности фиколл-урографина. Полученные клетки инкубировались с аутологичными эритроцитами в среде 199 [5], которая содержала (1) 0,01 и 0,1 мг в 1 мл липополисахарид кишечной палочки [4]; (2) 0,1 и 1 мМ ингибитора синтеза оксида азота – метиловый эфир аргинина [8]; (3) 0,01 и 0,1 мМ эстрадиола [6]; (4) 0,01 и 0,1 мМ прогестерона [7]. Нормативные значения получали, инкубируя макрофаги в среде 199 с эритроцитами. Активность макрофагов оценивали по количеству клеток, адгезирующих на своей поверхности эритроциты. Выделяли процент макрофагов без эритроцитов, макрофаги с 1-2 эритроцитами, 3-5 эритроцитами, 6-8 эритроцитами и 9 и более эритроцитов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась стандартным пакетом статистических программ STATISTIKA-6,0 (StatSoft, Inc.) с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни.

### **Полученные результаты и обсуждение**

Полученные в ходе эксперимента результаты свидетельствуют, что введение альфа-токоферола в организм крыс на 20-й день беременности не вызывает изменения активности перитонеальных макрофагов под влиянием всех вышеперечисленных веществ. Это может быть связано с подавлением респираторного взрыва макрофагов, снижением активности их рецепторов в условиях значительного снижения свободнорадикальных процессов и существенного усиления антиоксидантной защиты. То есть баланс этих процессов в нашем эксперименте сместился в противоположную сторону, вызывая избыточное угнетение активности фагоцитоза.

При этом интенсивность фагоцитоза плацентарных макрофагов отличается от контрольных значений. Они положительно реагируют на липополисахарид кишечной палочки в концентрации 0,1 мг, то есть их способность реагировать на инфекционные агенты сохраняется, несмотря на влияние альфа-токоферола. Отмечается снижение процента фагоцитов, которые не адгезируют эритроциты и увеличивается – адгезирующих с 1-2 и 6-8 эритроцитами на поверхности. Ингибитор синтеза оксида азота влияния не оказывает. В тоже время

плацентарные макрофаги остаются чувствительны к эстрадиолу в первой и второй концентрации. Процент макрофагов без эритроцитов значительно снижается, но увеличивается с 1-2 эритроцитами, 3-5 эритроцитами, 6-8 эритроцитами. На прогестерон плацентарные макрофаги реагируют только в большой концентрации – повышается число клеток с 1-2 эритроцитами и снижается без эритроцитов.

### **Выводы**

Выявленные особенности, с нашей точки зрения, обеспечивают большую устойчивость плаценты к инфекциям и гормональным регуляторным влияниям в условиях постоянно меняющегося баланса между прооксидантной и антиоксидантной системами, что обеспечивает оптимальное протекание физиологической беременности.

### ***Список литературы***

1. Изменения в системе мать-плацента-плод под влиянием а-токоферола при неосложненном течении беременности у белых крыс / А.С. Иванова, Л.П. Перетятко, О.Г. Ситникова, С.Б. Назаров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159, № 4. С. 517-520.
2. Состояние свободнорадикальных процессов и эритрона у беременных крыс и их плодов при хронической нитритной интоксикации / А.С. Иванова, О.Г. Ситникова, С.Б. Назаров // Гигиена и санитария. 2008. № 4. С. 72-74.
3. Метаболическая активность плацентарных макрофагов и молекулярные механизмы формирования плаценты при различных вариантах течения беременности: дис. ... докт. мед. наук : 03.00.04 / А. В. Шестопалов – Ростов-на-Дону, 2007. 214 с.
4. Manganese potentiates in vitro production of proinflammatory cytokines and nitric oxide by microglia through a nuclear factor kappa B-dependent mechanism / N.M. Filipov, R.F. Seegal, D.A. Lawrence // Toxicological Sciences. 2005. Vol. 84, № 1. P. 139.
5. Phagocytosis of in vitro-aged erythrocytes – a sharp distinction between activated and normal macrophages / B. Mantovani // Exp. Cell. Res. 1987. Vol. 173, № 1. P. 282.
6. Effects of 17 $\beta$ -estradiol and progesterone on migration of human monocytic THP-1 cells stimulated by minimally oxidized low-density

- lipoprotein in vitro / M. Okada, A. Suzuki, K. Mizuno et al. // Cardio-  
vasc. Res. 1997. Vol. 34, № 3. P. 529.
7. Program of plenary sessions and advance abstracts of short communi-  
cations. 35. Symposium deutsche gesellschaft für endokrinologie. Acta  
endocrinol. Jun., 1991. 124 p.
  8. Macrophage contributions to ovarian function / R. Wu, K. Van der Hoek H.,  
N. K. Ryan et al. // Human Reproduction Update. 2004. Vol. 10, № 2. P. 119.

### *References*

1. Izmeneniya v sisteme mat' -platsenta-plod pod vliyaniem a-tokoferola  
pri neoslozhnennom techenii beremennosti u belykh krysy / A.S. Ivano-  
va, L.P. Peretyatko, O.G. Sitnikova, S.B. Nazarov // Byulleten' eksper-  
imental'noy biologii i meditsiny. 2015. T. 159, № 4. S. 517-520.
2. Sostoyaniye svobodnoradikal'nykh protsessov i eritrona u beremennykh  
krysy i ikh plodov pri khronicheskoy nitritnoy intoksikatsii / A.S. Ivanova,  
O.G. Sitnikova, S.B. Nazarov // Gigiena i sanitariya. 2008. № 4. S. 72-74.
3. Metabolicheskaya aktivnost' platsentarnykh makrofagov i molekul-  
yarnye mekhanizmy formirovaniya platsenty pri razlichnykh varian-  
takh techeniya beremennosti: dis. ... dokt. med. nauk: 03.00.04 / A.V.  
Shestopalov. Rostov-na-Donu, 2007. 214 s.
4. Manganese potentiates in vitro production of proinflammatory cyto-  
kines and nitric oxide by microglia through a nuclear factor kappa B–  
dependent mechanism / N.M. Filipov, R.F. Seegal, D.A. Lawrence //  
Toxicological Sciences. 2005. Vol. 84, № 1. P. 139.
5. Phagocytosis of in vitro-aged erythrocytes – a sharp distinction between  
activated and normal macrophages / B. Mantovani // Exp. Cell. Res.  
1987. Vol. 173, № 1. P. 282.
6. Effects of 17 $\beta$ 2-estradiol and progesterone on migration of human  
monocytic THP-1 cells stimulated by minimally oxidized low-density  
lipoprotein in vitro / M. Okada, A. Suzuki, K. Mizuno et al. // Cardio-  
vasc. Res. 1997. Vol. 34, № 3. P. 529.
7. Program of plenary sessions and advance abstracts of short communi-  
cations. 35. Symposium deutsche gesellschaft für endokrinologie. Acta  
endocrinol. Jun., 1991. 124 p.
8. Macrophage contributions to ovarian function / R. Wu, K. Van der Hoek H.,  
N.K. Ryan et al. // Human Reproduction Update. 2004. Vol. 10, № 2. P. 119.