

© О. П. Лебедева^{1,2}, О. Н. Ивашова¹,
С. П. Пахомов^{1,2}, М. И. Чурносков¹,
Н. И. Самборская^{1,2},
Е. А. Федоренко¹

ЭКСПРЕССИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В ЭПИТЕЛИИ ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНАЛА ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И РОДОВ ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ РОДОВЫЕ ПУТИ

¹ФГАОУ ВПО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет», Белгород;

²ОГБУЗ «Белгородская областная
клиническая больница Святителя
Иоасафа», Белгород

УДК: 618.4+618.5-089.888.61]-07

■ **Введение:** антимикробные пептиды являются первой линией защиты слизистых оболочек от вирусов, бактерий, простейших и грибов. Однако экспрессия антимикробных пептидов в послеродовом периоде практически не изучалась. **Цель исследования:** оценить экспрессию мРНК антимикробных пептидов в эндоцервиксе на 3–4-е сутки после кесарева сечения и родов через естественные родовые пути. **Материалы и методы:** Были обследованы 17 женщин после кесарева сечения и 46 женщин после родов через естественные родовые пути. Экспрессию антимикробных пептидов оценивали методом количественной обратной-транскрипзной ПЦР. Для статистического анализа использовали критерий Манна–Уитни. **Результаты:** установлено, что после кесарева сечения наблюдался достоверно более высокий уровень экспрессии SLPI, HNP3, HD6 и HBD4 в цервикальном канале по сравнению с женщинами, родоразрешенными через естественные родовые пути. **Выводы:** таким образом, после кесарева сечения наблюдается повышенная секреция АМП по сравнению с родами через естественные родовые пути. Это может быть связано с различиями в динамике восстановления влагалищного микробиоценоза и гормонального статуса пациенток, а также способностью дефензинов высвобождаться в ответ на оперативную травму. Использование антимикробных пептидов открывает новые возможности для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде.

■ **Ключевые слова:** антимикробные пептиды; послеродовый период; кесарево сечение.

Введение

Антимикробные пептиды (АМП) являются первой линией защиты женского репродуктивного тракта [14]. Основной ролью антимикробных пептидов является антимикробная защита и регуляция систем врожденного и приобретенного иммунитета [4]. Недостаток или снижение функции АМП может привести к внедрению инфекционного агента в организм и развитию воспалительного процесса [8]. Дефензины принимают участие в адаптивной фазе иммунного ответа. Кроме того, они стимулируют продукцию интерлейкина-8 и хемоаттрактант нейтрофилов, вызывая дегрануляцию тучных клеток и тормозят фибринолиз, способствующий распространению инфекции [10, 21].

Основные АМП, выявленные у человека, — это α - и β -дефензины, кателицидин, секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз (SLPI) и элафин [12].

В организме человека обнаружено шесть α -дефензинов. Местом синтеза для четырех α -дефензинов являются нейтрофилы [1], поэтому им присвоено наименование нейтрофильные α -дефензины (HNP1–4). Также в небольшом количестве они могут синтезироваться в макрофагах, натуральных киллерах, моноцитах. HNP участвуют в кислороднезависимом уничтожении фагоцитированных микроорганизмов. Известно, что HNP1–4 экспрессируются в амнионе, хорионе и плацентарной ткани [7]. Два других представителя α -дефензинов, HD5 и HD6, синтезируют-

ся эпителиальными клетками женского репродуктивного тракта [1]. Они экспрессируются в ткани хориона и шейки матки [15]. Экспрессия α -дефензина HD5 усиливается при воспалении любого генеза, а HD6 — только при инфекционных процессах [24].

У человека обнаружены 4 β -дефензина, которые экспрессируются эпителиальными клетками и выделяются на поверхности слизистой, обеспечивая ее антиинфекционную защиту. В отличие от α -дефензинов, которые накапливаются в нейтрофильных гранулах и участвуют в системном иммунном ответе, β -дефензины выделяются на поверхности слизистой и обеспечивают ее антиинфекционную защиту. Основным β -дефензином является HBD1, который выделяется на поверхности слизистых постоянно и предупреждает адгезию микроорганизмов в отсутствие воспаления [13]. Индукция синтеза других β -дефензинов происходит под действием провоспалительных цитокинов или в ответ на присутствие ряда микроорганизмов, таких как *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori* или *Pseudomonas aeruginosa* [16]. Экспрессия β -дефензинов в большом количестве наблюдается в матке во время беременности. Они обнаружены в амниотической жидкости, децидуальной оболочке, хорионе и плаценте [15].

SLPI экспрессируется на всем протяжении женского полового тракта, он обнаружен во влагалище, шейке матки, эндометрии и маточных

трубах. Наибольшая концентрация SLPI наблюдается в шеечной слизи [20]. В опытах *in vitro* показано, что секреция SLPI усиливается при воздействии на эпителий нижних отделов половых путей частиц бактериальной стенки, содержащих липополисахариды. Эпителиальные клетки половых путей экспрессируют SLPI в лютеиновую фазу менструального цикла [23].

АМП играют важную роль в защите женского репродуктивного тракта во время беременности и в послеродовом периоде, предотвращая развитие инфекционно-воспалительных осложнений. Однако в литературе не описаны особенности экспрессии АМП в послеродовом периоде в зависимости от способа родоразрешения.

Целью исследования было изучить особенности экспрессии мРНК антимикробных пептидов в цервикальном канале у женщин после кесарева сечения и родов через естественные родовые пути.

Материалы и методы

На 3–4-е сутки нормального послеродового периода были обследованы 63 родильницы. Основную группу составили 17 женщин, которым было произведено плановое кесарево сечение, контрольную — 46 пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути. Материалом служили клетки эпителия цервикального канала, так как эндоцервикс играет ключевую роль в защите полости матки от проникновения микроорганизмов из нижних отделов половых путей. Изучение экспрессии АМП в эпителии полости матки не проводилось, так как получение живых клеток эндометрия в послеродовом периоде возможно только при ее выскабливании, что является необоснованным инвазивным вмешательством при нормальном течении пуэрперия, особенно у пациенток после кесарева сечения.

Сбор материала проводили с помощью цитощетки. Полученные эпителиальные клетки помещали в консервирующий раствор RNeasy Lysis Buffer («Qiagen», США). Экстракцию РНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции с использованием реагента Тризол («Invitrogen», США). Качество РНК проверяли методом электрофореза в течение 15 минут при напряжении 10V/см по интенсивности свечения полос рибосомальной РНК в 1,1%-м агарозном геле с бромистым этидием. Затем образцы обрабатывали ДНКазой DNase I RNase free («Fermentas», США) для удаления геномной ДНК согласно инструкции производителя. Для проведения обратной транскрипции использовали набор «Обратная транскриптаза Mint» («Евроген», Россия). Для инициации реакции применяли олигодезоксинуклеотиды (oligoDT), синтезированные фирмой «Евроген». Реакцию обратной транскрипции проводили согласно инструкции производителя

на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). В реакцию вносили 500 нг РНК, предварительно прогретой до 55 градусов (концентрацию РНК проверяли на спектрофотометре «Nanodrop» («ThermoScientific», США) и 4 мкл oligoDT (20 мкМ). Качество полученной кДНК оценивали с помощью гель-электрофореза в 1,1% агарозном геле с бромистым этидием. Для количественной ПЦР использовали разведение полученной кДНК со стерильной водой в объеме 1:25.

Исследование экспрессии мРНК АМП проводили с помощью количественной обратной транскриптазной ПЦР согласно рекомендациям MIQE [9]. Подбор праймеров генов осуществлялся с помощью базы данных BLAST (www.ncbi.nlm.nih.gov). Была изучена экспрессия мРНК антимикробных пептидов, последовательности нуклеиновых кислот которых доступны в базе данных BLAST: секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз (SLPI), человеческих нейтрофильных белков (HNP1, HNP3 и HNP4), человеческих дефензинов (HD5, HD6) и человеческих β -дефензинов (HBD1, HBD3 и HBD4). Полученные пары праймеров были протестированы на возможность образования «шпилек» и димеров с помощью программы Beacon Designer Free Edition (<http://www.premierbiosoft.com/qOligo/Oligo.jsp?PID=1>).

Для ПЦР в режиме реального времени использовали смесь qPCRmix-HS SYBR («Евроген», Россия). С помощью программы GeNorm-Plus (www.biogazelle.com) в качестве генов-нормировщиков были выбраны наиболее стабильно экспрессируемые — бета-актин и пептидилпролилизомераза А (PPIA).

Амплификацию проводили в амплификаторе «CFX96» («Biorad», США). Для приготовления смеси на одну пробирку вносили 2 мкл кДНК, по 2 мкл прямого и обратного праймера, 5 мкл смеси qPCRmix-HS SYBR, 14 мкл стерильной воды. Амплификацию проводили в следующем режиме: предварительная денатурация — 1 цикл 95 °C 5 мин, денатурация — 1 цикл 95 °C 30 сек; отжиг при соответствующей каждому праймеру температуре (табл. 1) — 30 сек; элонгация при 68 °C — 30 сек. Количество циклов — 45.

Дополнительным этапом после амплификации была добавлена кривая плавления от 55 до 95 градусов по 6 секунд с целью детекции возможных димеров праймеров.

Полученные результаты выражали в относительных единицах, вычисляя их по формуле

$$R = 2^{-\left(Cq_{\text{target}} - (Cq_{\text{ref1}} + Cq_{\text{ref2}}) / 2 \right)}$$

где R — нормализованная экспрессия мРНК исследованных генов, Cq target — Cq (quantification cycle, «пороговый» цикл) исследованного гена, Cq ref1 и Cq ref2 — Cq генов-нормировщиков [19].

Таблица 1

Праймеры для определения экспрессии мРНК АМП методом количественной обратной-транскриптной ПЦР

№ п/п	Ген	Прямой праймер 5'–3'	Обратный праймер 5'–3'	Температура отжига, °С
1	SLPI	GCAGTGTCCAGGGAAGAAGA	TGGGTTTGGGGTGTCAACAG	64
2	HNP1	CTTGCTGCCATTCTCCTGGT	TGCACGCTGGTATTCTGCAA	61,5
3	HNP3	TCCTTGCTGCCATTCTCCTG	TGCAATGCACGCTGGTATTC	59
4	HNP4	ACTGCCCTCATTGGTGGTGTG	GGCGTTCCCAGCATGACATT	59
5	HD5	GAAGCAGTCTGGGGAAGACA	GGACTCACGGGTAGCACAAC	55,5
6	HD6	AGCTTATGAGGCTGATGCC	GTGAAAGCCCTTGTTGAGCC	57
7	HBD1	TGTCTGAGATGGCCTCAGGT	TCGGGCAGGCAGAATAGAGA	63,5
8	HBD3	CTGCCTTACCATTGGGTTCTT	TGCCGATCTGTTCTCCTTT	55,5
9	HBD4	CTTGTGCTGCTATTAGCCGTT	GGGCAGTCCCATAACCACAT	59
10	β-актин	CAGGCACCAGGGCGTGATGG	GATGGAGGGGCCGACTCGT	64
11	PPIA	CCGCCGAGGAAAACCGTGTACT	TGGACAAGATGCCAGGACCCGT	64

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.0» лицензия № AXXR505C705306FAN12 (Statsoft, США). Проверка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Так как результаты не подчинялись нормальному распределению, их представляли как медиану (нижний квартиль; верхний квартиль), достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Было установлено, что экспрессия антимикробных пептидов в послеродовом периоде зависела от способа родоразрешения.

После кесарева сечения наблюдалась достоверно более высокая экспрессия ряда АМП в цервикальном канале по сравнению с пациентками, которые были разрешены через естественные родовые пути (табл. 2).

Так, после абдоминального родоразрешения наблюдалось увеличение в 3,5 раза экспрессии мРНК SLPI, обладающего антипротеазным действием и препятствующего избыточной деструкции тка-

ней. Кроме того, у этой группы пациенток наблюдалось увеличение продукции α-дефензинов. Экспрессия мРНК HNP3, продуцируемого нейтрофилами, была в 52,5 раза выше, а HD6, экспрессируемого эпителиальными клетками, — в 5 раз выше, чем после родов через естественные родовые пути. В 4,3 раза увеличивалась экспрессия β-дефенина HBD4, основными продуцентами которого также являются эпителиоциты.

Обсуждение

В отечественной и зарубежной литературе нет данных, касающихся экспрессии антимикробных пептидов после кесарева сечения. Однако можно предположить, что данные изменения могут быть связаны с различиями в динамике восстановления влагалищного микробиоценоза родильниц в зависимости от способа родоразрешения. Так, Ж. Ю. Колесаева с соавт. (2009) показали, что при бактериологическом исследовании лохий на 3-е сутки после операции кесарева сечения бактерии кишечной группы выявлялись достоверно чаще, чем после родов через естественные родовые пути, вне зависимости от применения антибактериальной терапии [3]. На 5-е сутки после оперативного родоразрешения достоверно чаще обнаруживали кори-

Таблица 2

Экспрессия АМП в цервикальном канале после кесарева сечения и родов через естественные родовые пути (3–4-е сутки после родов), Me (25%; 75%)

№	Антимикробные пептиды	Кесарево сечение (n=17)	Роды через естественные родовые пути (n=46)	P
1	SLPI	3,82 (2,41; 5,59)	1,08 (0,26; 0,75)	0,0003
2	HNP1	0,021 (0,0007; 21,170)	0,0009 (0,00005; 6,15)	0,12
3	HNP3	0,020 (0,005; 0,122)	0,0004 (0,00005; 0,004)	0,001
4	HNP4	0,69 (0,02; 1,22)	0,17 (0,04; 0,45)	0,27
5	HD5	0,016 (0,005; 0,054)	0,002 (0,0005; 0,018)	0,10
6	HD6	0,003 (0,002; 0,018)	0,0006 (0,0002; 0,0019)	0,02
7	HBD1	0,036 (0,025; 0,444)	0,057 (0,004; 0,845)	0,91
8	HBD3	0,028 (0,00015; 0,1088)	0,002 (0,001; 0,011)	0,47
9	HBD4	0,0013 (0,0004; 0,0043)	0,0003 (0,0001; 0,0008)	0,02

небактериин и грибы рода *Candida*. В то же время лактобациллы и при бактериоскопическом, и при бактериологическом исследовании на 3-е сутки послеоперационного периода выявлялись достоверно реже, чем у пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути. Так как синтез АМП усиливается при увеличении бактериальной обсемененности [18], различия в секреции дефензинов после абдоминального и влагалищного родоразрешения могут быть обусловлены особенностями восстановления микробиоценоза половых путей.

Еще одной причиной, способствующей снижению экспрессии антимикробных пептидов после родов через естественные родовые пути, могут быть различия в гормональном статусе пациенток. Так как для развития спонтанной родовой деятельности необходимо увеличение секреции кортизола [2, 5], можно предположить, что его уровень после влагалищного родоразрешения должен быть выше, чем после плановой операции кесарева сечения. Известно, что кортизол способен ингибировать синтез дефензинов [11], что объясняет более низкую их экспрессию после родов через естественные родовые пути.

Также есть доказательства, что выработка АМП может увеличиваться в ответ на повреждение и способствовать репарации тканей [6, 17, 22]. Основными функциями антимикробных пептидов, которые могут объяснить этот эффект, являются стимуляция ангиогенеза, снижение выброса провоспалительных цитокинов макрофагами, уменьшение продукции оксидантов нейтрофилами и активация фибробластов [21]. В литературе нет данных о взаимосвязи секреции АМП в цервикальном канале и в эндометрии. Однако можно предположить, что оперативное вмешательство в нижнем маточном сегменте с интраоперационной инструментальной ревизией полости матки является более травматичным, чем повреждения шейки матки в родах через естественные родовые пути. Это является дополнительным фактором, способствующим увеличению секреции АМП.

Выводы

Таким образом, на 3–4-е сутки после кесарева сечения в эпителии цервикального канала наблюдается увеличение экспрессии АМП по сравнению с родами через естественные родовые пути. Можно предположить, что это связано с различиями в динамике восстановления влагалищного микробиоценоза и гормонального статуса пациенток обеих групп, а также способностью дефензинов высвобождаться в ответ на оперативную травму.

Использование АМП может открыть новые возможности для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений в по-

слеродовом периоде как вследствие их антибактериальной активности, так и из-за способности улучшать регенерацию тканей.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 13-04-01941.

Литература

1. Будихина А. С., Пинегин Б. В. α -дефензины — антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции. Иммунология. 2008; 5: 317–320.
2. Гаспарян Н. Д., Карева Е. Н. Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003; 2: 21–4.
3. Колесаева Ж. Ю., Мартикайнен З. М., Савичева А. М., Тарасова М. А. Особенности восстановления влагалищного микробиоценоза у родильниц после естественных родов и оперативного родоразрешения. Журн. акушерства и женских болезней. 2009; 3: 25–31.
4. Лебедева О. П., Рудых Н. А., Полякова И. С., Пахомов С. П., Чурнов М. И., Самборская Н. И. Антимикробные пептиды — первая линия антиинфекционной защиты женских половых путей. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2009; 67: 25–30.
5. Чеботарева Ю. Ю., Овсянников В. Г., Хутиева М. Я. Патологические особенности течения беременности и родов в позднем репродуктивном периоде (обзор литературы). Медицинский вестник Юга России. 2013; 3: 20–3.
6. Aarbiou J., Verhoosel R., van Wetering S., De Boer W. I., Van Krieken J. H., Litvinov S. V., Rabe K. F., Hiemstra P. S. Neutrophil Defensins Enhance Lung Epithelial Wound Closure and Mucin Gene Expression In Vitro. Am. J Respir Cell Mol Biol. 2004; 30: 193–201.
7. Akinbi H. T., Narendran V., Pass A. K., Markart P., Hoath S. Host defense proteins in vernix caseosa and amniotic fluid. Am J of Obstetrics and Gynecology. 2004; 191: 2090–6.
8. Beisswenger C., Bals R. Antimicrobial peptides in lung inflammation. Chemical Immunology Allergy. 2005; 86: 57–71.
9. Bustin S. A., Benes V., Garson J. A., Hellems J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M. W., Shipley G. L., Vandesompele J., Wittwer C. T. The MIQE Guidelines: Minimum information for publication of quantitative Real-Time PCR experiments. Clinical Chemistry. 2009; 55(4): 611–22.
10. Doss M., White M., Teclé T., Hartshorn K. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. J. Leukoc. Biol. 2010; 87: 79–92.
11. Fomicheva E. E., Pivanovich I. I., Shamova O. V., Nemirovich-Danchenko E. A. Glucocorticoid hormones in immunomodulating effect of defensins. Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. 2002 Apr; 88 (4): 496–502.
12. Frew L., Stock S. J. Antimicrobial peptides and pregnancy. Reproduction. 2011 June 1; 141: 725–35.
13. Hamill P. Novel anti-infectives: is host defence the answer. Curr. Opin. Biotechnol. 2008; 19: 628–36.
14. Horne A., Stock S., King A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract. Reproduction. 2008; 135: 739–49.
15. King A. E., Paltoo A., Kelly R. W., Sallenave J. M., Bocking A. D., Challis J. R. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. Placenta 2007; 28: 161–9.

16. Lai Y., Gallo R.L. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009 Mar.; 30(3): 131–41.
17. Li J., Zhou L., Chen P., Chan P., Tan D., Beuerman R.W. Secretion and effects of defensins on human conjunctival epithelial cells and fibroblasts. *Invo. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45: 1491.
18. Ochiel D.O., Fahey J.V., Ghosh M. Haddad S.N., Wira C.R. Innate Immunity in the Female Reproductive Tract: Role of Sex Hormones in Regulating Uterine Epithelial Cell Protection Against Pathogens. *Curr Womens Health Rev.* 2008 May; 4(2): 102–17.
19. Pfaffl M.V. Relative quantification in book: *Real Time PCR/M. V. Pfaffl. Int. University Line.* 2002; 63–82.
20. Stock S.J., Duthie L., Tremaine T., Calder A.A., Kelly R.W., Riley S.C. Elafin (SLPI/Trappin-2/proteinase inhibitor-3) is produced by the cervix in pregnancy and cervicovaginal levels are diminished in bacterial vaginosis. *Rep. Sci.* 2009; 16: 1125–34.
21. Tecle T., Tripathi S., Hartshorn K. Defensins and cathelicidins in lung immunity. *Innate Immunity.* 2010; 16: 151–9.
22. Varoga D., Pufe T., Harder J., Schröder J.M., Mentlein R., Meyer-Hoffert U., Goldring M.B., Tillmann B., Hassenpflug J., Paulsen F. Human beta-defensin 3 mediates tissue remodeling processes in articular cartilage by increasing levels of metalloproteinases and reducing levels of their endogenous inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(6): 1736–45.
23. Williams S.E., Brown T.I., Roghanian A., Sallenave J-M. SLPI and elafin: one glove, many fingers. *Clinical Sci.* 2006; 110: 21–35.
24. Yoshioka S., Mukae H., Ishii H., Kakugawa T., Ishimoto H., Sakamoto N. Alpha-defensin enhances expression of HSP47 and collagen-1 in human lung fibroblasts. *Life Sci.* 2007; 80: 1839–45.

Статья представлена А.М. Савичевой,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург

EXPRESSION OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN THE EPITHELIUM OF THE CERVIX UTERI AFTER CAESARIAN SECTION AND VAGINAL BIRTH

Lebedeva O. P., Ivashova O. N., Pakhomov S. P., Churnosov M. I., Samborskaya N. I., Fedorenko E. A.

■ **Summary:** *The Background:* Antimicrobial peptides are first line of defense for mucosa against viruses, bacteria, protozoa and fungi. Meanwhile, expression of antimicrobial peptides in postpartum period has not been studied. *Objective:* To estimate the expression of mRNA of antimicrobial peptides in epithelium of the cervix uteri after caesarean section and vaginal birth 3 or 4 days after delivery. *Materials and methods:* The data-sample consisted of 17 women after caesarean section and 46 women after vaginal delivery examined on days 3 or 4 of postpartum period. Quantitative reverse transcription PCR method was used to study mRNA expression of antimicrobial peptides. Statistical analysis was performed using Mann–Whitney criteria. *Results:* It was shown that higher level of expression of SLPI, HNP3, HD6 and HBD4 in the endocervix was present in women who delivered via caesarean section compared with those who had vaginal delivery.

Conclusion: Women who underwent caesarean section exhibited increased expression of antimicrobial peptides compared to those who had vaginal birth. This increased expression can be attributed to multiple reasons such as differences in vaginal microflora restoration, different changes in hormone levels and also due to surgical trauma after operative delivery. The use of antimicrobial peptides can give new opportunities for prophylaxis and treatment of septic complications that occur in postpartum period.

■ **Key words:** antimicrobial peptides; postpartum period; caesarian section.

References

1. Budikhina A.S., Pinegin B.V. α -defensiny — antimikrobnye peptidy neytrofilov: svoystva i funktsii [α -defensins — antimicrobial peptides of neutrophils: qualities and functions]. *Immunologiya.* 2008; 5: 317–20 (in Russian).
2. Gasparyan N.D., Kareva E.N. Sovremennye predstavleniya o mekhanizmakh regulyatsii sokratitelnoi deyatelnosti matki [Up-to-date view to regulation mechanisms of uterus contraction]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa;* 2003; 2: 21–4 (in Russian).
3. Kolesaeva Zh.Yu., Martinkainen Z.M., Savicheva A.M., Tarasova M.A. Osobennosti vosstanovleniya vlagalizhnogo mikrobiotsenosa u rodil'nits posle estestvennykh rodov i operativnogo rodorazresheniya [Peculiarities of the restoration of vaginal microbiocenosis in women in the postpartum period after natural labour and delivery by caesarean section]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2009; 3: 25–31 (in Russian).
4. Lebedeva O.P., Rudykh N.A., Polyakova I.S., Pakhomov S.P., Churnosov M.I., Samborskaya N.I. Antimikrobnye peptidy — pervaya liniya antiinfektsionnoy zashchity zhenskikh polovoykh putey [Antimicrobial peptides — first line of antiinfectious defense in female reproductive tract]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya.* 2009; 67: 25–30 (in Russian).
5. Chebotareva Yu. Yu., Ovsyannikov V.G., Khutueva M.Ya. Patofiziologicheskie osobennosti techeniya beremennosti I rodov v pozdnem reproductivnom periode (obzor literatury) [Pathophysiological features of pregnancy and delivery at late reproductive ages (review)]. *Meditsinskiy vestnik yuga Rossii.* 2013; 3: 20–3 (in Russian).
6. Aarbiou J., Verhoosel R., van Wetering S., De Boer W.I., Van Krieken J.H., Litvinov S.V., Rabe K.F., Hiemstra P.S. Neutrophil Defensins Enhance Lung Epithelial Wound Closure and Mucin Gene Expression In Vitro. *Am. J Respir Cell Mol Biol.* 2004; 30: 193–201.
7. Akinbi H.T., Narendran V., Pass A.K., Markart P., Hoath S. Host defense proteins in vernix caseosa and amniotic fluid. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004; 191: 2090–96.
8. Beisswenger C., Bals R. Antimicrobial peptides in lung inflammation. *Chemical Immunology Allergy.* 2005; 86: 57–71.
9. Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellems J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M.W., Shipley G.L., Vandesompele J., Wittwer C.T. The MIQE Guidelines: Minimum information for publication of quantitative Real-Time PCR experiments. *Clinical Chemistry.* 2009; 55, 4: 611–22.

10. Doss M., White M., Teclé T., Hartshorn K. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2010; 87: 79–92.
11. Fomicheva E. E., Pivanovich I. I., Shamova O. V., Nemirovich-Danchenko E. A. Glucocorticoid hormones in immunomodulating effect of defensins//*Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2002 Apr; 88 (4): 496–502.
12. Frew L., Stock S. J. Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction.* 2011 June 1; 141: 725–35.
13. Hamill P. Novel anti-infectives: is host defence the answer. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2008; 19: 628–36.
14. Horne A., Stock S., King A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract. *Reproduction* 2008; 135: 739–49.
15. King A. E., Paltoo A., Kelly R. W., Sallenave J. M., Bocking A. D., Challis J. R. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. *Placenta* 2007; 28: 161–9.
16. Lai Y. and Gallo R. L. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009 Mar.; 30, 3: 131–41.
17. Li J., Zhou L., Chen P., Chan P., Tan D., Beuerman R. W. Secretion and effects of defensins on human conjunctival epithelial cells and fibroblasts. *Invo. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45: 1491.
18. Ochiel D. O., Fahey J. V., Ghosh M., Haddad S. N., Wira C. R. Innate Immunity in the Female Reproductive Tract: Role of Sex Hormones in Regulating Uterine Epithelial Cell Protection Against Pathogens. *Curr Womens Health Rev.* 2008 May; 4 (2): 102–17.
19. Pfaffl, M. V. Relative quantification in book: *Real Time PCR/M. V. Pfaffl//Int. University Line.* 2002. P. 63–82.
20. Stock S. J., Duthie L., Tremaine T., Calder A. A., Kelly R. W., Riley S. C. Elafin (SLPI/Trappin-2/proteinase inhibitor-3) is produced by the cervix in pregnancy and cervicovaginal levels are diminished in bacterial vaginosis. *Reproductive Sciences.* 2009; 16: 1125–34.
21. Teclé T., Tripathi S., Hartshorn K. Defensins and cathelicidins in lung immunity. *Innate Immunity.* 2010; 6: 151–9.
22. Varoga D., Pufe T., Harder J., Schröder J. M., Mentlein R., Meyer-Hoffert U., Goldring M. B., Tillmann B., Hassenpflug J., Paulsen F. Human beta-defensin 3 mediates tissue remodeling processes in articular cartilage by increasing levels of metalloproteinases and reducing levels of their endogenous inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (6): 1736–45.
23. Williams S. E., Brown T. I., Roghanian A., Sallenave J. M. SLPI and elafin: one glove, many fingers. *Clinical Science.* 2006; 110: 21–35.
24. Yoshioka S., Mukae H., Ishii H., Kakugawa T., Ishimoto H., Sakamoto N. Alpha-defensin enhances expression of HSP47 and collagen-1 in human lung fibroblasts. *Life Sci.* 2007; 80: 1839–45.

■ Адреса авторов для переписки

Лебедева Ольга Петровна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии. ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. **E-mail:** safonova2@yandex.ru.

Lebedeva Olga Petrovna — MD, PhD, associate professor of the department of obstetrics and gynaecology. Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy St., 85, Russia. **E-mail:** safonova2@yandex.ru.

Ивашова Олеся Николаевна — очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, без степени. ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. **E-mail:** ivashovao2@yandex.ru.

Ivashova Olesya Nikolaevna — MD, postgraduate student of the department of obstetrics and gynaecology. Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy St., 85, Russia. **E-mail:** ivashovao2@yandex.ru.

Пахомов Сергей Петрович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии. ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. **E-mail:** pachomw@yandex.ru.

Pakhomov Sergey Petrovich — MD, PhD, professor, head of the department of obstetrics and gynaecology. Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy St., 85, Russia. **E-mail:** pachomw@yandex.ru.

Чурносов Михаил Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин. ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. **E-mail:** churnosov@bsu.edu.ru.

Churnosov Mikhail Ivanovich — MD, PhD, professor, head of the department of medical biology. Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy St., 85, Russia. **E-mail:** churnosov@bsu.edu.ru.

Самборская Наталья Ивановна — врач акушер-гинеколог. ОКБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Св. Иоасафа», заоч. аспирант каф. акушерства и гинекологии. ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85. **E-mail:** sambonatalya@yandex.ru.

Samborskaya Nataliya Ivanovna — MD, specialist obstetrician-gynaecologist of Belgorod region clinical hospital of St. Ioasaf, postgraduate student of the department of obstetrics and gynaecology. Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy St., 85, Russia. **E-mail:** sambonatalya@yandex.ru.

Федоренко Елена Анатольевна — врач акушер-гинеколог. ОКБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Св. Иоасафа». 308007, Россия, Белгород, ул. Nekrasova, д. 8/9.

Fedorenko Elena Anatolevna — MD, specialist obstetrician-gynaecologist. Belgorod region clinical hospital of St. Ioasaf. 308007, Belgorod, Pobedy St., 85, Russia.