

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

DOI: 10.38095/2181-466X-20231091-7-12

УДК 618.177-089.888.11]-078.33:616.69-008.8

**ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ НАЛИЧИИ
И ОТСУТСТВИИ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН
НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ**

**В. А. Алейник, К. О. Мухитдинова, С. М. Бабич, Х. Н. Негматшаева,
О. С. Юлдашева, Б. М. Жураев**

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Ключевые слова: интерлейкины, ранние сроки беременности, невынашивание беременности, генитальные инфекции, клеточный иммунитет.

Таянч сўзлар: интерлейкинлар, эрта ҳомиладорлик, аборт, генитал инфексиялар, хужайра иммунитет.

Key words: interleukins, early pregnancy, miscarriage, genital infections, cellular immunity.

В работе изучались изменения иммунологических показателей у женщин без генитальных инфекций и с генитальными инфекциями на ранних сроках до 12 недель беременности. Сделано заключение, что у женщин, с генитальными инфекциями по отношению к женщинам, без генитальных инфекций, в ранние сроки до 12 недель беременности отмечаются менее выраженные изменения клеточного звена иммунитета, по сравнению с провоспалительными и противовоспалительными интерлейкинами. Эти изменения могут показывать отсутствие значительной провоспалительной иммунной реакции, и может способствовать благоприятному течению ранних сроков беременности и развитию полноценной беременности.

**ГЕНИТАЛ ИНФЕКЦИЯЛАРИ МАВЖУД ВА ГЕНИТАЛ ИНФЕКЦИЯЛАРИ ЙЎҚ БЎЛГАН
АЁЛЛАРДА ҲОМИЛАДОРЛИКНИНГ 12 ҲАФТАСИГАЧА БЎЛГАН ДАВРДА ИММУНОЛОГИК
ПАРАМЕТРЛАРИНИНГ ЎЗГАРИШИ**

В. А. Алейник, К. О. Мухитдинова, С. М. Бабич, Х. Н. Негматшаева, О. С. Юлдашева, Б. М. Жураев

Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон, Ўзбекистон

Ишда генитал инфекциялари мавжуд ва генитал инфексиялари йўқ бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг 12 ҳафтасигача бўлган даврда иммунологик параметрларнинг ўзгариши ўрганилди. Жинсий инфекциялари бўлмаган аёлларга нисбатан генитал инфекциялари бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг 12 ҳафталигигача бўлган даврда яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши интерлейкинлар билан солиштириганда иммунитетнинг хужайрали алоқаларида камроқ ўзгаришлар кузатилди. Ушбу ўзгаришлар сезиларли яллиғланиш олди иммунитетнинг йўқлигини кўрсатиши мумкин ва эрта ҳомиладорликнинг кулай кечишига ва тўлиқ ҳомиладорликнинг ривожланишига ёрдам бериши мумкин.

**CHANGES IN IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN THE PRESENCE AND ABSENCE OF GENITAL
INFECTIONS IN WOMEN IN EARLY PREGNANCY**

V. A. Aleinik, K. O. Mukhitdinova, S. M. Babich, H. N. Negmatshaeva, O. S. Yuldasheva, B. M. Zhuraev

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

The work studied changes in immunological parameters in women without genital infections and with genital infections in the early stages up to 12 weeks of pregnancy. It was concluded that in women with genital infections in relation to women without genital infections, in the early stages up to 12 weeks of pregnancy, there are less pronounced changes in the cellular link of immunity, compared with pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins. These changes may indicate the absence of a significant pro-inflammatory immune response, and may contribute to the favorable course of early pregnancy and the development of a full pregnancy.

Для успешного исхода беременности необходимо соответствующее воспаление. У людей провоспалительные реакции, включая секрецию IL-6, IL-8 и TNF- α , необходимы для приобретения маточной рецептивности [7]. Более того, повышение уровня IL-12, IL-1 β , TNF- α , IL-6 и NO способствует прикреплению эмбриона к децидуальной оболочке [9].

Дендритные клетки (ДК) рекрутируются в матку до имплантации и модулируют профиль цитокинов на границе плода и матери [5], а адекватное воспаление, вызванное ДК, необходимо для обеспечения успешной имплантации и предотвращения выкидыша в матке в первый триместр [1]. В целом, перегородка матки считается основным фактором риска повторного невынашивания беременности, а низкое накопление ДК в перегородке матки может создать враждебную иммунную среду на ранних сроках беременности [8].

Макрофаги с гибкой пластичностью также играют важную роль на ранних сроках беременности [9]. Исполняют важную роль в установлении фолликулогенеза. В период имплантации макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины. В конце беременности

макрофаги секретирующие провоспалительные цитокины, снова необходимы для родов [9, 3]. Макрофаги также играют решающую роль в родах, поскольку они накапливаются в децидуальной оболочке перед родами у людей и крыс [3]. Другое исследование показало, что макрофаги рекрутируются в шейку матки человека и способствуют созреванию шейки матки для вагинальных родов [6]. Таким образом, ожидается, что различные воспалительные и иммунные реакции возникают при беременности и для успешного родоразрешения.

Стерильное воспаление и врожденные иммунные клетки также играют важную роль в возникновении выкидыша и бесплодия. В частности, считается, что эти осложнения связаны с функцией ДК. У человека ДК состоят из плазмоцитоидных ДК, происходящих из моноцитов, и обычных (классических) подтипов ДК [4]. Эти результаты указывают на то, что активированные врожденные иммунные клетки ДК и естественные киллеры (iNKT) напрямую приводят к выкидышу без воспаления, связанного с микроорганизмами. Таким образом, врожденные иммунные клетки, ДК iNKT-клетки связаны не только с преждевременными родами, но и с выкидышем при отсутствии инфекции.

Влияние инфекций на ранние сроки беременности, остается спорным, поскольку некоторые исследования указывают на повышенный риск выкидыша, а другие не показывают повышенного риска. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, действительно ли определенные инфекции повышают риск выкидыша. Высказывается предположение, что не просто присутствие самих бактерий, а различия в реакции хозяина на присутствие генитальных инфекций могут способствовать повышенному риску преждевременных родов [2].

Цель исследования: изучить изменение иммунологических показателей при наличии и отсутствии генитальных инфекций у женщин на ранних сроках беременности.

Материал и методы. В работе были обследованы 37 женщины, которые были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 32 женщин имеющих полноценную беременность и полноценные роды, у которых до беременности отсутствовали генитальные инфекции. Во 2 группу вошли 28 женщин, которые имели полноценную беременность и полноценные роды, у которых до беременности имелись генитальные инфекции (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*).

В крови у женщин до беременности, через 6 и через 12 недель определяли методом ИФА показатели: провоспалительных - интерлейкин-1 β (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), и противовоспалительных - интерлейкин-10 (ИЛ-10) с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест». Кроме того исследовалась иммунограмма, а также в соскобе из шейки матки до беременности определяли методом ПЦР показатели хламидиоза (ДНК *Chlamydia trachomatis*), микоплазма (ДНК *Mycoplasma hominis*) и уреоплазма (ДНК *Ureaplasma urealyticum*) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» Россия.

Результаты и их обсуждение. Из полученных результатов исследования провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов определено, что в крови женщин без генитальных инфекций, на 6 неделе беременности результаты провоспалительного интерлейкина ФНО- α были достоверно выше аналогичных показателей до беременности. При этом у женщин эти результаты на 12 неделе беременности находились не существенно больше, чем на 6 неделе беременности и достоверно значительнее подобных результатов до беременности.

При исследовании результатов ФНО- α у женщин с генитальной инфекцией на 6 неделе беременности этот показатель был достоверно больше аналогичных данных до беременности. В тоже время результаты на 12 неделе беременности находились не значительно больше, чем на 6 неделе беременности и достоверно значительнее подобных данных до беременности. При этом у женщин с генитальной инфекцией результаты

ФНО- α , до беременности были достоверно больше подобных данных у женщин без инфекций (табл. 1).

Подобная направленность изменения показателей ИЛ-1 β отмечалась у женщин с генитальной инфекцией и без этих инфекций (табл. 1).

В то же время, в крови женщин без генитальных инфекций, на 6 неделе беременности результаты противовоспалительных интерлейкинов ИЛ-10 находились не достоверно меньше подобных результатов до беременности.

Таблица 1.

Изменение иммунологических показателей у женщин на ранних сроках беременности.

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ							
Исследуемые показатели	Группа		До беремен-ности	6 недель беременности	12 недель беременности		
	ФНО-α пг/мл	1		6,2±0,8	9,7±1,2*	11,9±1,5*	
2			9,6±1,1 ^o	12,7±1,4*	15,2±1,6*		
ИЛ-1β пг/мл	1		3,7±0,4	7,2 ± 0,9*	10,1±1,2*		
	2		6,5±0,8 ^o	10,3 ± 1,2*	13,2±1,4*		
ИЛ-10 пг/мл	1		9,3±1,2	7,4±0,8	5,9±0,7*		
	2		8,5±1,0	6,3±0,7	4,6±0,5*		
Иммунограмма							
Показатели	Норма		Группа	До беременности	6 недель беременности	12 недель беременности	
	В 1 мкл						
Лейкоциты	В 1 мкл	4000-10000	1	5200±463	4700±418	5450±457	
			2	5600±519	5950±536	6200±558	
Лимфоциты	%	20-40	1	35±3,1	31±2,6	28±2,4	
			2	31±2,5	23±1,8	19±1,6*	
	В 1 мкл	800-4000	1	1820±159	1457±127	1526±139	
			2	1736±148	1369±113	1178±94*	
В-лимфоциты (CD20)	%	10-36	1	32±2,9	27±2,4	25±2,3	
			2	27±2,3	21±1,6*	17±1,4*	
	В 1 мкл	162-700	1	582±53	393±34*	381±33*	
			2	468±38	287±23*	200±15*	
Т-лимфоциты (CD3)	%	48-80	1	56±5,1	49±4,3	44±3,7	
			2	48±4,5	43±3,9	39±3,5	
	В 1 мкл	800-2400	1	1019±95	713±64*	623±52*	
			2	833±74	588±55*	459±38*	
Т-хелперы (CD4)	%	24-42	1	25±2,1	23±1,7	20±1,5	
			2	22±1,6	21±1,4	19±1,3	
Т-супрессоры (CD8)	%	14-29	1	15±1,2	17±1,3	18±1,6	
			2	16±1,4	18±1,5	20±1,7	
CD4/ CD8		1,2-2,0	1	1,7±0,13	1,4±0,11	1,1±0,09*	
			2	1,4±0,11	1,2± 0,08	1,0±0,07*	
Естественные киллеры-CD16	%	4-27	1	9,0±0,6	11±0,9	13±1,1*	
			2	10,0±0,7	12,0±0,8	14,0±1,2*	
CD25 активированные лимфоциты	%	7-18	1	11±0,8	13±1,0	15±1,3*	
			2	12±0,9	14±1,1	17±1,4*	
CD95 (маркер апоптоза)	%	34-46	1	15±1,2	12±0,9	10±0,7*	
			2	13±1,1	10±0,7*	9±0,6*	

Примечание: 1- женщины, имеющие полноценную беременность без генитальных инфекций;
2 - женщины, имеющие полноценную беременность с генитальными инфекциями.

*- достоверно отличающиеся величины к показателям до беременности.

o - достоверно отличающиеся величины к показателям 1 группы.

При этом данный показатель у женщин на 12 неделе беременности был не значительно ниже, чем на 6 неделе беременности и достоверно меньше сходных результатов до беременности. Показатели ИЛ-10 у женщин с генитальной инфекцией после 6 недель беременности находились также не достоверно ниже аналогичных результатов до беременности. Эти результаты на 12 неделе беременности также находились не достоверно ниже, чем на 6 неделе беременности и достоверно меньше подобных результатов до беременности. При этом показатель ИЛ-10 у женщин с генитальной инфекцией, до беременности находились не достоверно ниже подобных данных без инфекций (табл. 1).

По результатам изучения клеточного звена иммунитета (табл. 1) было установлено, что отсутствовали существенные отличия содержания лейкоцитов в крови женщин без генитальных инфекций и женщин, с генитальными инфекциями. Также отсутствовали значимые различия в обеих группах у женщин на 6 и на 12 неделе беременности по отношению к женщинам до беременности. При исследовании относительного содержания лимфоцитов в

%, отмечалось не достоверное снижение этого показателя у женщин, без генитальных инфекций на 6 и еще большее на 12 недели беременности по отношению результатам до беременности. Аналогичная, но более выраженная тенденция снижения содержания лимфоцитов в % отмечалась у женщин с генитальными инфекциями. Однако с достоверным отличием у женщин 12 недели беременности по отношению женщин до беременности. При этом при исследовании абсолютного содержания лимфоцитов с 1 мкл, отмечалась подобная тенденция не достоверного снижения этого показателя у женщин без генитальных инфекций и достоверного снижения на 12 неделе беременности по отношению женщин до беременности (табл. 1).

При проведении исследования В-лимфоцитов (CD20) в % (табл. 1), отмечалось также не достоверное снижение этого показателя у женщин, без генитальных инфекций на 6 и еще большее на 12 недели беременности по отношению результатам до беременности. В тоже время у женщин, с генитальными инфекциями, отмечалась существенно выраженная тенденция достоверного снижения содержания В-лимфоцитов в %, как на 6, так и на 12 неделе беременности в сравнении с показателями до беременности. Тем не менее, показатели В-лимфоцитов в абсолютных показателях 1 мкл имели направленность достоверного снижения на 6 и на 12 неделе беременности, как у женщин без генитальных инфекций, так и женщин, с генитальными инфекциями по отношению к женщинам до беременности. При исследовании Т-лимфоцитов (CD3) в %, наблюдалась не достоверная направленность снижения этого показателя на 6 и на 12 неделе беременности как у женщин без генитальных инфекций, так и женщин, с генитальными инфекциями по отношению к женщинам до беременности. В тоже время отмечалось достоверное снижение Т-лимфоцитов в показателях 1 мкл на 6 и на 12 неделе беременности, как у женщин без генитальных инфекций, так и женщин, с генитальными инфекциями по отношению к женщинам до беременности (табл. 1).

Полученные результаты исследования Т-хелперов (CD4) в относительных показателях (табл. 1) обнаружили не достоверную тенденцию снижения на 6 и на 12 неделе беременности, как у женщин без генитальных инфекций, так и женщин, с генитальными инфекциями по отношению к женщинам до беременности. При этом как у женщин без генитальных инфекций, так и женщин, с генитальными инфекциями, по отношению к женщинам до беременности отмечалась не достоверная направленность увеличения Т-супрессоров (CD8) на 6 и на 12 неделе беременности. По данным исследования коэффициента CD4/CD8 было отмечена динамика снижения этого показателя на 6 и на 12 неделе беременности, как у женщин без генитальных инфекций, так и женщин, с генитальными инфекциями по отношению к женщинам до беременности. С достоверным снижением на 12 неделе беременности и более низком уровне показателей женщин, имеющих полноценную беременность с генитальными инфекциями (табл. 1). В тоже время было выявлено нарастание естественных киллеров (CD16) у женщин имеющих полноценную беременность без генитальных инфекций и женщин, с генитальными инфекциями по отношению к женщинам до беременности. С достоверным повышением на 12 неделе беременности и большем уровне показателей женщин, с генитальными инфекциями. Аналогичная тенденция изменений как CD16 отмечалась при исследовании активированных лимфоцитов (CD25). Тем не менее, при исследовании маркера апоптоза CD95 была отмечена динамика снижения этого показателя на 6 и на 12 неделе беременности, как у женщин без генитальных инфекций, так и женщин, с генитальными инфекциями по отношению к женщинам до беременности. С достоверным снижением на 12 неделе беременности у женщин, без генитальных инфекций и также достоверном снижении на 6 и 12 недели беременности у женщин, с генитальными инфекциями, а также более низком уровне показателей женщин, с генитальными инфекциями (табл. 1).

Из полученных данных видно, что уровень провоспалительных интерлейкинов ФНО- α , ИЛ-1 β в крови, как у женщин без генитальных инфекций, так и с генитальной инфекцией достоверно увеличивался после 6 недель беременности и еще больше после 12 недель беременности по сравнению с аналогичными показателями до беременности. При этом данный показатель у женщин с генитальной инфекцией был не достоверно выше, чем у женщин без генитальных инфекций, а до беременности был достоверно больше. В тоже время уровень противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 в крови, как у женщин без генитальных инфекций, так и с генитальными инфекциями имел обратную направленность и уменьшался

недостоверно на 6 неделе а и достоверно на 12 неделе беременности. Также выявлено, что эти показатели у женщин с генитальными инфекциями были достоверно ниже, чем без генитальных инфекций. Из результатов исследования клеточного звена иммунитета наблюдались не существенные изменения содержания лейкоцитов как у женщин без генитальных инфекций, так и с генитальными инфекциями. В тоже время отмечалось достоверное увеличение лимфоцитов на 12 неделе беременности у женщин с генитальной инфекцией по отношению женщин до беременности как в относительных показателях в %, так и в абсолютных показателях в 1 мкл, что имело обратную направленность изменений по отношению к провоспалительным интерлейкинам ФНО- α и ИЛ-1 β и одинаковую направленность по отношению к противовоспалительным интерлейкинам ИЛ-10. Аналогичная направленность изменений наблюдалась при исследовании как В-лимфоцитов, так и Т-лимфоцитов с не достоверным уменьшением по отношению к результатам до беременности на 6 и 12 неделе беременности В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов в % у женщин без генитальных, а также Т-лимфоцитов в % у женщин с генитальными инфекциями. Также отмечалось достоверное снижение В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов в абсолютных показателях в 1 мкл, на 6 и 12 неделе беременности у женщин, как без генитальных инфекций, так и с генитальными инфекциями. Эти изменения В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов также имели обратную направленность модификаций по отношению к провоспалительным интерлейкинам ФНО- α и ИЛ-1 β и одинаковую направленность по отношению к противовоспалительным интерлейкинам ИЛ-10. При этом не отмечалось существенного изменения при уменьшении на 6 и 12 неделе беременности у женщин, как без генитальных инфекций, так и с генитальными инфекциями Т-хелперов. Также не наблюдалось значительного изменения при увеличении на 6 и 12 неделе беременности у женщин, как без генитальных инфекций, так и с генитальными инфекциями Т-супрессоров. В тоже время отмечалось у женщин, как без генитальных инфекций, так и с генитальными инфекциями снижение коэффициента CD4/CD8 не достоверное на 6 и достоверное на 12 неделе беременности. Тем не менее, показатели естественных киллеров и активированных лимфоцитов увеличивались не достоверно на 6 и достоверно на 12 неделе беременности у женщин, как без генитальных инфекций, так и с генитальными инфекциями. Изменения маркера апоптоза проявлялось в не достоверном снижении этого показателя на 6 и достоверном уменьшении на 12 недели беременности у женщин без генитальных инфекций, а также достоверном снижении на 6 и на 12 неделе беременности у женщин с генитальными инфекциями. Таким образом, у женщин, имеющих полноценную беременность с генитальными инфекциями по отношению женщинам, имеющим полноценную беременность без генитальных инфекций, отмечались менее выраженные изменения клеточного звена иммунитета, по сравнению с провоспалительными и противовоспалительными интерлейкинами.

Выводы. У женщин, с генитальными инфекциями по отношению к женщинам, без генитальных инфекций, в ранние сроки до 12 недель беременности отмечаются менее выраженные изменения клеточного звена иммунитета, по сравнению с провоспалительными и противовоспалительными интерлейкинами. Эти изменения могут показывать отсутствие значительной провоспалительной иммунной реакции, и может способствовать благоприятному течению ранних сроков беременности и развитию полноценной беременности.

Использованная литература:

1. Dekel, N., Gnainsky, Y., Granot, I., Racicot, K., & Mor, G. The role of inflammation for a successful implantation //American Journal of Reproductive Immunology. – 2014. – Т. 72. – №. 2. – С. 141-147
2. Giakoumelou, S., Wheelhouse, N., Cuschieri, K., Entrican, G., Howie, S. E., & Horne, A. W. The role of infection in miscarriage //Human reproduction update. – 2016. – Т. 22. – №. 1. – С. 116-133.
3. Hamilton, S., Oomomian, Y., Stephen, G., Shynlova, O., Tower, C. L., Garrod, A., ... & Jones, R. L. Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor //Biology of reproduction. – 2012. – Т. 86. – №. 2. – С. 39, 1-9.

4. Merad, M., Sathe, P., Helft, J., Miller, J., & Mortha, A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting //Annual review of immunology. – 2013. – Т. 31. – С. 563-604.
5. Plaks, V., Birnberg, T., Berkutski, T., Sela, S., BenYashar, A., Kalchenko, V., ... & Jung, S. Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice //The Journal of clinical investigation. – 2008. – Т. 118. – №. 12. – С. 3954-3965.
6. Sakamoto, Y., Moran, P., Bulmer, J. N., Searle, R. F., & Robson, S. C. Macrophages and not granulocytes are involved in cervical ripening //Journal of reproductive immunology. – 2005. – Т. 66. – №. 2. – С. 161-173.
7. Van Sinderen, M., Menkhorst, E., Winship, A., Cuman, C., & Dimitriadis, E. Preimplantation human blastocyst□ endometrial interactions: the role of inflammatory mediators //American Journal of Reproductive Immunology. – 2013. – Т. 69. – №. 5. – С. 427-440.
8. Venetis, C. A., Papadopoulos, S. P., Campo, R., Gordts, S., Tarlatzis, B. C., & Grimbizis, G. F. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies //Reproductive biomedicine online. – 2014. – Т. 29. – №. 6. – С. 665-683.
9. Zhang, Y. H., He, M., Wang, Y., & Liao, A. H. Modulators of the balance between M1 and M2 macrophages during pregnancy //Frontiers in immunology. – 2017. – Т. 8. – С. 120.