

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

DOI: 10.38095/2181-466X-20221042-7-10

УДК 618.3+618.231:618.2-089.163

ИЗУЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА

Н. Х. Рузиева¹, Ж. Е. Пахомова²¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент²Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: цитокиновый статус, преждевременные роды, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины.

Таянч сўзлар: цитокин холат, муддатдан олдинги туғруқ, яллиғланишга қарши цитокинлар, яллиғланиш цитокинлари.

Key words: cytokine status, preterm labor, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines.

Цель исследования изучить содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у беременных с риском развития преждевременных родов (ПР). Материалы и методы. В данном исследовании были обследованы 72 женщины в III триместре беременности входящие в группы риска на преждевременные роды. Методом ИФА в сыворотке периферической крови проводили определение цитокинового статуса IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α . Результаты. У беременных с риском преждевременных родов был изучен системный цитокиновый статус. Установлен дисбаланс цитокинов, характеризующийся повышением содержания провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительных интерлейкинов, свидетельствующий о повышенном воспалительном ответе организма в генезе ПР. Заключение. Исследование соотношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительным и их баланса является значимым для оценки направленности иммунного ответа, а также исхода беременности для матери и плода. Чрезмерная стимуляция системного гуморального иммунного ответа в результате повышения активности периферических провоспалительных цитокинов и низкая секреция противовоспалительных цитокинов являются одним из фундаментальных механизмов, лежащих в основе развития ПР.

ХАВФ ГУРУҲИДАГИ ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА МУДДАТДАН ОЛДИНГИ ТУҒРУҚ РИВОЖЛАНИШИДА ЦИТОКИН СТАТУСИ НИСБАТИНИ ЎРГАНИШ

Н. Х. Рузиева¹, Ж. Е. Пахомова²¹Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Тошкент,²Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент, Ўзбекистон

Тадқиқотнинг мақсади муддатдан олдинги туғруқ хавфи бўлган аёлларда яллиғланишга қарши ва яллиғланиш цитокинларнинг таркибини ўрганиш эди. Материал ва усуллар. Ушбу тадқиқотда муддатдан олдинги туғруқ хавфи бўлган 72 та ҳомиладор аёллар текширилди. Периферик қон зардобиди ИФА усулида цитокинлар IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 ва TNF- α нинг ҳолати аниқланди. Хулоса. Цитокинлар нисбатининг бузилиши ва уларнинг мувозанати натижаларини баҳолаш, муддатдан олдинги туғруқ масаласини ўрганиш учун муҳимдир. Тизимли гуморал иммунитет жавобининг ҳаддан ташқари рағбаллантириш яллиғланиш цитокинларини активлигини оширади ва бу эса ўз навбатида муддатдан илгари туғруқнинг ривожланишига олиб келувчи фундаментал механизмлардан биридир.

STUDY OF THE RATIO OF CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF PRETERM LABOR IN PREGNANT WOMEN AT RISK

N. Kh. Ruzieva¹, Zh. E. Pakhomova²

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent,

Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

The purpose of the study was to study the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in pregnant women at risk of developing preterm labor (PR). Materials and methods. In this study, 72 women were examined in the III trimester of pregnancy, included in the risk groups for preterm birth. ELISA in peripheral blood serum was used to determine the cytokine status of IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α . Results. In pregnant women at risk of preterm birth, the systemic cytokine status was studied. An imbalance of cytokines was established, characterized by an increase in the content of pro-inflammatory cytokines and a decrease in anti-inflammatory interleukins, indicating an increased inflammatory response of the body in the. Conclusion. The study of the ratio of pro-inflammatory to anti-inflammatory cytokines and their balance is significant for assessing the direction of the immune response, as well as the outcome of pregnancy for the mother and fetus. Excessive stimulation of the systemic humoral immune response as a result of increased activity of peripheral pro-inflammatory cytokines and low secretion of anti-inflammatory cytokines are one of the fundamental mechanisms underlying the development of PR.

В последнее десятилетие ведутся активные научные исследования по изучению роли цитокинов в развитии преждевременных родов (ПР). Являясь биологически активными факторами, цитокины, в первую очередь, регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия. Физиологическое течение беременности сопровождается определенной перестройкой иммунной системы, обеспечивающей толерантность организма матери к антигенам плодного яйца и вынашиванию беременности.

В настоящее время стало очевидным, что защита плода от повреждающего материнского иммунного ответа основана на сложном механизме и что сообщение между разными шагами в каскаде событий осуществляется посредством цитокинов [4]. Цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а затем восстановления поврежденной структуры тканей, где бы ни развивалась воспалительная реакция [7]. Состав цитокинов как количественный, так и качественный решающим образом влияет на развитие беременности. При вынашивании генетически чужеродного плода во время беременности, регуляция синтеза цитокинов направлена на перестройку межклеточных взаимоотношений, которая должна обеспечить нормальное функционирование органов и систем материнского организма, а также и вынашивание. Из-за усиленной продукции цитокинов Th-1 типа и сниженной - цитокинов Th-2 нарушается дифференцировка и инвазии трофобласта с дальнейшим развитием угрозы прерывания беременности [12].

Главная роль отводится цитокиновой сети, функционирование которой определяет направленность иммунного ответа при воспалении. Важность цитокинов для жизнедеятельности организма трудно переоценить. Наиболее изучено их участие в регуляции иммуногенеза, где они необходимы на всех этапах иммунного ответа. Цитокины определяют дифференцировку

T-хелперов в Th-1 и Th-2-типах, которые различаются профилем синтезируемых ими цитокинов в ответ на различные индукторы [6].

Th -1 продуцируют провоспалительные цитокины интерлейкины: IL-1, IL-3, IL-8; интерфероны (IFN β и γ), фактор некроза опухоли (TNF α), которые играют важную роль в регуляции воспалительных реакций в эндометрии, ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его формирование [El-Ziben M.Y., 2001].

Th-2 продуцируют - интерлейкины: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, колониостимулирующий фактор и др. –противовоспалительные цитокины, а IL-10 называется также «супрессорным». Известно, что Th-1 определяют развитие иммунного ответа по клеточному типу, а Th-2 – по гуморальному типу. Физиологически протекающая беременность развивается при участии Th-2 типа иммунного ответа, при этом существует определенный баланс взаимодействия между Th-1 и Th-2 [1; 2; 5].

До сих пор до конца не изучены основные причины, приводящие к выраженным сдвигам в системе иммунитета. В тоже время изучение состояния иммунной системы при патологической беременности может способствовать патогенетическому обоснованию рациональных путей ante- и интранатальной охраны плода и профилактике осложнений в родах.

Цель: изучить содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у беременных с риском развития ПР.

Материал и методы исследования. Обследованы 72 женщины в III триместре гестации. с риском преждевременных родов: повторнобеременные с отягощенным акушерским анамнезом (аборты, преждевременные роды), с дисбактериозом влагалища и кишечника. Определение цитокинового статуса IL- 1 β , IL- 2, IL- 4, IL- 6, IL-8, IL- 10 и TNF- α в сыворотке периферической крови осуществляли методом ИФА. Полученные данные у 24 женщин с физиологически протекающей беременностью использованы как контрольные. Статистическая обработка данных включала определение среднего арифметического и ошибки среднего арифметического. Достоверность различий рассчитывали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у женщин контрольной группы уровень цитокина IL-1 β в сыворотке крови составил $2,35 \pm 0,18$ пг/мл, IL-2 - $11,14 \pm 0,91$ пг/мл, IL-4 - $3,7$ пг/мл. В сыворотке крови содержание IL-6 составило $2,25 \pm 0,17$ пг/мл, IL-8 - $6,36 \pm 0,58$ пг/мл, IL-10, - $23,14 \pm 1,57$ пг/мл, а уровень TNF- α был в пределах $1,68 \pm 0,13$ пг/мл.

Анализ показателей беременных основной группы выявил достоверное усиление продукции сывороточного IL-1 β в 6,7 раза ($14,6 \pm 0,87$ пг/мл), $p < 0,05$. IL-1 является индуцибельным белком, синтез которого необходим для острофазного ответа. Основными клетками продуцентами являются моноциты, макрофаги, эндотелии и другие клетки. Чрезмерно высокий уровень IL-1 указывает на возможность возникновения нежелательных иммунопатологических процессов. Для IL-1 характерна способность стимулировать продукцию простагландинов. Поддержание этого цитокина на низком уровне является одним из факторов, способствующих сохранению беременности.

У беременных с риском ПР уровень IL-8 был повышен в 1,6 раза ($9,98 \pm 0,63$ пг/мл) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($p < 0,05$). Высокий уровень спонтанной продукции IL-8 может свидетельствовать о значительной активации мононуклеарных фагоцитов- продуцентов провоспалительных цитокинов, которые играют важную роль в развитии иммунопатологических процессов [3]. Полученные данные о повышении IL-1 β и IL-8 являются отражением активности воспалительного процесса. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов свидетельствует о том, что у данного контингента беременных воспалительная реакция имеет системные проявления. При этом, IL-1 стимулирует выход палочкоядерных лейкоцитов из костного мозга, увеличивает образование и освобождение ими коллагеназы, вызывает экспрессию эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул (ЭЛАМ) на поверхности эндотелиоцитов и лейкоцитов, способствует краевому стоянию лейкоцитов и стимулирует процесс их эмиграции.

Как показывают результаты наших исследований, у беременных с риском преждевременных родов происходит увеличение содержания в сыворотке крови IL-6 в 2,1 раза ($4,83 \pm 0,39$ пг/мл) по сравнению с данными здоровых беременных женщин ($P < 0,05$). Вследствие нарушения плацентарного барьера в циркуляцию матери попадает большое количество антигенного материала фетального происхождения. Это ведет к индукции воспалительного ответа со стороны материнской иммунной системы с выработкой большого количества IL-6 и TNF- α , что обуславливает высокий уровень апоптоза трофобласта. Кроме того, IL-6 стимулирует продукцию простагландинов, что приводит к ремоделированию шейки матки и развитию родовой деятельности. IL-6 используется как маркер прогнозирования преждевременной родовой деятельности [8].

По нашим данным, у беременных женщин с риском ПР сывороточный уровень TNF- α возрастает в 1,9 раза ($3,12 \pm 0,28$ пг/мл) по сравнению с данными контроля ($P < 0,05$). TNF- α образуется тканевыми макрофагами, моноцитами и лимфоцитами в зоне острого воспаления, усиливает основные функции лейкоцитов, стимулирует выброс гистамина базофилами и тучными клетками, вызывает активацию фибробластов, гладких миоцитов и эндотелия сосудов в очаге воспаления, индуцирует синтез белков острой фазы воспаления. Гиперсекреция TNF- α приводит к существенному увеличению числа апоптотических клеток трофобласта, что может служить одним из факторов, способствующих невынашиванию беременности [9].

Наличие сильной положительной корреляционной связи между повышением уровней TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и клиническим состоянием обследованных нами беременных женщин свидетельствует о значительных нарушениях, при которых происходит проникновение провоспалительных цитокинов в системную циркуляцию, что вносит вклад в патогенез ПР. Как видно из представленных результатов исследований, повышение TNF- α и цитокинов могут служить маркерами воспаления эндотелия сосудов матки, а также указывают на высокую проницаемость мембран плодных оболочек, что на наш взгляд, являются одной из причин механизмов преждевременных родов и излития околоплодных вод.

Среди факторов риска, считающихся причиной преждевременных родов, одним из основных является инфекционный. Повышение уровней провоспалительных цитокинов под действием инфекции во II и III триместрах беременности приводит к увеличению синтеза простагландина амниотическими оболочками, способствующего преждевременному развитию родовой деятельности [10].

Установлено, что при нормальном течении беременности цитокиновый статус сдвигается в сторону иммуносупрессорных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-10, TGF- β), ингибирующих реакции клеточного иммунитета и стимулирующих выработку блокирующих антител [11].

В нашем исследовании противовоспалительные цитокины составили: IL-2 - $7,54 \pm 0,64$ пг/мл, IL-4 - $3,15 \pm 0,23$ пг/мл, IL-10 - $7,36 \pm 0,62$ пг/мл что соответственно достоверно в 1,5 раза, в 1,8 и 3,1 раза ниже аналогичных показателей контрольной группы. Наиболее информативным является уровень IL-10, недостаточная продукция данного противовоспалительного цитокина может случить маркером риска развития ПР.

Выводы. Таким образом, полученные нами результаты исследования позволяют утверждать, что исследование цитокинового баланса является значимым для оценки направленности иммунного ответа, а также исхода беременности для матери и плода. Чрезмерная стимуляция системного гуморального иммунного ответа в результате повышения активности периферических провоспалительных цитокинов и низкая секреция противовоспалительных цитокинов являются одним из фундаментальных механизмов, лежащих в основе развития ПР.

Использованная литература:

1. Алиева Д.А., Мамутова Г.А., Мусаходжаева Д.А. Динамика иммунологических показателей при привычном невынашивании беременности инфекционного генеза до и после лечения //Назарий ва клиник тиббиет журнали.-2006.-№3.-С.46-49.
2. Зуфарова Ш.А., Юлдашева Д.А., Мирзаева Н.Б. и соавт. Показатели цитокинового статуса беременных женщин с хроническим пиелонефритом //Новости дерматологии и репродуктивн. здоровья.-2002.-№2.-С.45-46.
3. Каштальян О. А. Особенности продукции цитокинов и иммуноглобулинов у беременных женщин // Ж. Медицинские. - 2009. - № 4. - С. 79-82.
4. Мусаходжаева Д.А. Иммунобиологические показатели у женщин вне и во время беременности в норме и при воздействии неблагоприятных факторов: Автореф. дисс....докт. биол.наук.- Ташкент.-2010.-34 с.
5. Д.Д. Нефедова, В.А. Линде, М.А. Левкович. Иммунологические аспекты беременности.// Медицинский вестник Юга России.- 2013г.
6. Питиримова Л.Н. Иммунологические и генетические предикторы привычного невынашивания беременности Автореф. дисс....докт. мед.наук.Санкт-Петербург, 2014г.
7. Л. В. Саркисова Иммунологические аспекты при преждевременных родах // Вестник врача, № 2 (99), 2021. С.171-176. DOI: 10.38095/2181-466X-2021992-171-176
8. Сташкевич, Д. С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения : учеб. пособие / Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова, А. Л. Бурмистрова. — 2016 -Челябинск : Цицеро. — 82 с.
9. Ушакова Г.А., Петрич Л.Н. Современные представления о механизмах развития родовой деятельности. Обзор. Мать и дитя в Кузбассе №2(65) 2016 Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово.
10. Файзырахманова М. М., Хайрутдинова Н. Х., Назарова К. Я. Некоторые показатели цитокинового статуса у беременных женщин: научное издание //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - 2008. - № 3. - С.102-103.
11. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций //Иммунология.- 2000.-№1.-С.61-64.
12. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А. Оценка продукции цитокинов при беременности, осложненной угрозой прерывания в первом триместре // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 5. – С. 96-98.
13. Н. Н. Шавазы Профилактика преждевременных родов, современная диагностика и медикаментозная терапия // Вестник врача, № 3, 2019. С.122-124.