

## Особенности продукции интерлейкинов-4, -8, -10 и -18 при нормально протекающей беременности в третьем триместре

А.В. Неклюдова , Э.Б. Белан, М.В. Андреева, С.В. Копань

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** В ходе исследования изучен уровень ИЛЛ-4, -8, -10 и -18 у беременных в третьем триместре с нормально протекающей беременностью. В исследование включены 32 беременные (37–42 недели гестации) и 47 небеременных женщин. Показано, что в 3-м триместре беременности снижена продукция ИЛЛ-4, -8, -10, но повышена продукция ИЛ-18. При этом повышено соотношение ИЛ-18/ИЛ-10, но снижено ИЛ-8/ИЛ-18.

**Ключевые слова:** беременность, интерлейкин-4, интерлейкин-8, интерлейкин-10, интерлейкин-18

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

## The features of the production of interleukins-4, -8, -10 and -18 in normal third trimester pregnancy

A.V. Neklyudova , E.B. Belan, M.V. Andreeva, S.V. Kopan

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** The serum level of ILL-4, -8, -10, -18 has been studied in 32 healthy women with uncomplicated pregnancy in comparison with nonpregnant women. It has been shown that the decreased production of ILL-4, -8, -10 and IL-8/IL-18 ratio, but increased production of IL-18 and IL-18/IL-10 ratio.

**Keywords:** pregnancy, interleukin-4, interleukin-8, interleukin-10, interleukin-18

Вынашивание плода требует перестройки организма матери, в том числе иммунологической, с целью преодоления иммунного конфликта между ней и уникальным полуаллогенным плодом [1]. Эта задача решается за счет не только максимальной иммуносупрессии, но и за счет формирования особой формы иммунного ответа – иммунологической толерантности (ИТ) [1, 2, 3], заключающейся во взаимной индуцированной чужеродным антигеном иммунной неответственности. Эти процессы требуют не только локальной перестройки в репродуктивных органах, но и системной перестройки с вовлечением других органов и систем. Нарушение и/или недостаточность ИТ приводит к развитию активного иммунного ответа, в том числе, извращенного, что может приводить со стороны матери к осложненному течению беременности и ее преждевременному прерыванию [2, 4, 5, 6], а со стороны плода – к антенатальному началу формирования патологии у ребенка [7, 8].

Цитокины являются важными факторами, осуществляющими регуляцию иммунного ответа и обеспечивающими взаимосвязь компонентов иммунной системы между собой и с другими органами и тканями [2, 6, 9].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить продукцию ИЛЛ-4, -8, -10 и -18 у женщин в третьем триместре гестации при нормально протекающей беременности.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 32 беременные женщины (1-я группа – основная) в возрасте 18–45 лет с беременностью 37–42 недели, с отсутствием или полной компенсацией экстрагенитальной патологии, отсутствием воспалительных заболеваний, вакцинации, иммуностропных препаратов не менее 3 месяцев, при наличии информированного согласия на участие в исследовании. Группу сравнения (2-я группа) составили 47 небеременных женщин, обратившиеся за консультацией (планирование беременности, планирование контрацепции), не имеющие хронических заболеваний, а также острых воспалительных заболеваний, получения иммуностропных препаратов и вакцинации в течение трех месяцев до обращения.

Определение содержания ИЛЛ-4, -8, -10 и -18 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест», Россия; фотометр Stat Fax-2200 Awareness Technology, США).

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для количественной характеристики показателей использовали среднее арифметическое значение (M) и среднеквадратическое отклонение (SD) (при нормальном распределении показателя) или медианное значение с интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]) (при

непараметрическом распределении показателя). Для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента и критерий Краскела – Уоллиса. Для сравнения частот применяли точный критерий Фишера или критерий  $\chi^2$  (в зависимости от численности группы). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты исследования приведены в таблице.

Как видно из приведенных данных, продукция изучаемых цитокинов обследованных беременных в 3-м триместре гестации характеризуется снижением продукции ИЛ-4, -8 и -10. Можно предположить, что данный факт связан, как минимум, с системной иммуносупрессивной перестройкой в организме беременной женщины.

ИЛ-4 и ИЛ-10 являются плеiotропными цитокинами, обладающими преимущественно противовоспалительной активностью [9]. Несмотря на существующие представления об ИЛ-4 как цитокине, продуцируемом исключительно Th2-лимфоцитами, его источником при беременности также являются материнская децидуальная оболочка, хориоамниотическая оболочка, клетки трофобласта, клетки эндотелия матери и плода [9]. Мощным индуктором ИЛ-4 является прогестерон. ИЛ-4 усиливает Th2-фенотип иммунного ответа, ингибируя активность Th1-клеток, а также способствуют дифференцировке наивных CD4+ лимфоцитов в Treg-клетки. Таким образом, ИЛ-4 не только опосредует Th2-иммунный ответ, но и играет большую роль в индукции ИТ, необходимой для вынашивания беременности [9]. ИЛ-4 является одним из индукторов ИЛ-10, что, возможно, объясняет снижение продукции последнего, несмотря на его участие в сохранении ИТ [10].

**Сывороточный уровень ИЛ-4, -8, -10, -18 у небеременных женщин беременных и у женщин в 3-м триместре**

Интерлейкины	Группа 1 беременные пациентки	Группа 2 небеременные пациентки	p
ИЛ-4, Ме [Q1-Q3] пг/мл	2,85 [0–3,86]	2,75 [0–8,4]	0,048
ИЛ-10, Ме [Q1-Q3] пг/мл	3,15 [2,1 –4,21]	15 [6,4–36]	0,000002
ИЛ-18, Ме [Q1-Q3] пг/мл	281,6 [209,46–328,61]	163,4 [89,6–251,6]	0,00006
ИЛ-8, Ме [Q1-Q3] пг/мл	4,16 [2,77–5,56]	7,1 [4,3–13,1]	0,003
ИЛ-4/ ИЛ-10, Ме [Q1-Q3] пг/мл	1,14 [0,62–2,67]	0,82 [0–1,36]	0,025
ИЛ-18/ ИЛ-10, Ме [Q1-Q3] пг/мл	58,73 [0–115,65]	0,51 [0,2–1,6]	0,0007
ИЛ-8/ ИЛ-18, Ме [Q1-Q3] пг/мл	1,17 [0,82–2,19]	2,29 [0,85–28,75]	0,032

ИЛ-10 играет определяющую роль в поддержании гомеостаза, ограничивая преимущественно Th1-иммунный ответ как к своим, так и внешним антигенам. В условиях продолжительной антигенной стимуляции ИЛ-10, который продуцируется различными как иммунными, так и неиммунными клетками, играет важную роль в поддержании иммунной толерантности [10]. Известно, что нарушение в продукции ИЛ-10 на ранних сроках беременности ассоциируется с развитием преэклампсии [5, 11].

Несмотря на снижение продукции ИЛ-4 и -10, их соотношение в группе беременных оказалось достоверно ниже, чем в группе сравнения, что подтверждает повышенную потребность в ИЛ-10 для индивидуальной ИТ при гестации.

ИЛ-18 – плеiotропный провоспалительный цитокин, продуцируемый большим количеством разнообразных клеток и регулирующий механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета, обеспечиваемого Т-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами, кератиноцитами, мезенхимальными клетками. Более высокий уровень цитокина определяется при заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением (псориаз, системная красная волчанка, рассеянный склероз, хронические заболевания почек и т. д.). Биологические

эффекты ИЛ-18 связаны, в первую очередь, с индукцией Th1-лимфоцитов, макрофагов, естественных киллеров, В-лимфоцитов, дендритных клеток [6]. В содружестве с ИЛ-12 он подавляет синтез IgE и играет ключевую роль в индукции активности NK-клеток, а с ИЛ-12 и ИЛ-15 способствует образованию NK-клеток памяти. В отсутствие ИЛ-12 ИЛ-18 индуцирует секрецию ИЛ-2 и ИЛ-13, но непосредственно на Th2-клетки влияния не оказывает, но только в небольших количествах IFN- $\gamma$ . На ранних сроках беременности четырехкратное повышение уровня цитокина ассоциируется с повторными выкидышами [12]. В ряде исследований отмечается связь ИЛ-18 с развитием преэклампсии [13], однако данные являются неоднозначными, что, вероятно, связано с различиями в дизайне исследований. Сравнения с небеременными женщинами в доступной литературе мы не встретили.

В контексте данных, полученных по другим цитокинам, неожиданным явился факт более интенсивной продукции ИЛ-18 у беременных женщин по сравнению с небеременными. Можно предположить, что цитокин вносит вклад в поддержание механизмов, обеспечивающих вынашивание беременности. Есть данные, что ИЛ-18 может принимать участие в поддержании гомеостаза, ограничивая дифференцировку Th17-лимфоцитов

и промотируя Foxp3<sup>+</sup>-клетки и способствует поддержанию ИТ [14]. Возможное участие IL-18 в поддержании ИТ согласуется с более высоким соотношением IL-18/IL-10 у беременных. По-видимому, системная иммуносупрессия при гестации приводит и к снижению синтеза IL-10, не затрагивая при этом синтез IL-18, оставляя возможность скомпенсировать дефект и не допустить ослабления ИТ.

IL-18 обладает плейотропным действием, оказывая как иммуностимулирующий, так и иммуносупрессивный эффект. В рамках данного исследования мы не можем достоверно охарактеризовать основную роль IL-18 при беременности. Однако можно предположить, что он участвует в формировании и поддержании иммунологической толерантности.

IL-8 является поздним провоспалительным цитокином моноцитарно-макрофагального происхождения, с высокой продукцией которого связывается повреждение тканей, вызванное привлечением в очаг нейтрофилов. Многие исследования свидетельствуют о более высокой концентрации IL-8 в сыворотке крови при преэклампсии [13], что согласуется с существующими представлениями о воспалительной природе последней. Учитывая отсутствие симптомов воспаления у женщин, а также поздний срок беременности, не требующий провоспалительной активности организма, достоверно более низкая продукция IL-8 представляется логичной. Более низкое соотношение IL-8/IL-18 у беременных вполне согласуется с приведенными выше данными. Обращает внимание также факт отсутствия высоких значений вышеуказанного показателя у беременных. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами в целом, значения > 3 соотношения IL-8/IL-18 в группе беременных практически не встречаются (1/17 vs 18/45,  $p = 0,0145$ ). Учитывая то, что оба цитокина относятся к провоспалительным [11], остается неясным, у женщин на поздних сроках реализуется другая активность IL-18 или он уходит из-под супрессивных механизмов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нормально протекающая беременность в третьем триместре характеризуется уменьшением продукции IL-4,-8,-10. При этом супрессия синтеза IL-4 выражена больше, чем IL-10, что, вероятно, обусловлено потребностью в последнем для поддержания ИТ. Роль IL-18 остается при этом неясной, можно предположить его самостоятельное участие в поддержании ИТ, как одного из механизмов вынашивания беременности.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ткаченко Л.В., Линченко Н.А., Андреева М.В., Шевцова Е.П. Особенности комплексной прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности

инфекционного генеза. *Вестник волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):129–132.

2. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.

3. Тибирькова Е.В., Белан Э.Б., Желтова А.А., Садчикова Т.Л. Роль иммунологической толерантности в поддержании гомеостаза. *Астраханский медицинский журнал*. 2022;4:31–41.

4. Löb S., Ochmann B., Ma Z., Vilsmaier T. The role of Interleukin-18 in recurrent early pregnancy loss. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021;148(1):103432. doi: 10.1016/j.jri.2021.103432/

5. Feifei Zhao, Fang Ai, Jie Wu, Xudong Dong. Changes and clinical significance of serum inflammatory factors in the treatment of pregnancy hypertension syndrome with magnesium sulfate combined with nifedipine. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020:1796–1802. doi: 10.3892/etm.2020.8863.

6. Raghupathy R. Cytokines and pregnancy complications: modulation for prevention and treatment. *Exploration of Immunology*. 2022;2:414–427. doi: 10.37349/ei.2022.00059.

7. Башкина О.А., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Патогенетическая роль инфекционного компонента при лимфаденопатиях у детей в современных условиях. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2004;7:47–51.

8. Белан Э.Б., Гавриков Л.К., Касьянова А.С. и др. Атопический дерматит у детей: перинатальные факторы риска. *Российский аллергологический журнал*. 2012;2:19–22.

9. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253

10. Mitchell R.E., Hassan M., Burton B.R. et al. IL-4 enhances IL-10 production Th1 cells: implications for Th1 a Th2 regulation. *Scientific Reports*. 2017;7:11315. doi: 10.1038/s41598-017-11803-y.

11. Spence T., Allsopp Ph.J., Yeates A.J. et al. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *Journal of Pregnancy*. 2021. Article ID 6649608. doi: 10.1155/2021/6649608.

12. Ihim S.A., Abubakar S.D., Zian Z. et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:919973. doi: 10.3389/fimmu.2022.919973.

13. Mosimann B., Wagner M., Poon L.C.Y. et al. Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33:823–830.

14. Harrison O.J., Srinivasan N., Pott J. et al. Epithelial-derived IL-18 regulates Th17 cell differentiation and Foxp3<sup>+</sup> Treg cell function in the intestine. *Mucosal Immunology*. 2015;8(6):1226–1236.

## REFERENCES

1. Tkachenko L.V., Linchenko N.A., Andreeva M.V., Shevtsova E.P. Features of the complex pre-gravidary training

of women with the usual miscarriage of infectious genesis. *Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = Journal of Volgograd State Medical University. 2022;19(1):129–132. (In Russ.).

2. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.

3. Tibirkova E.V., Belan E.B., Zheltova AA, Sadchikova T.L. The role of immunological tolerance in maintaining homeostasis. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal* = Astrakhan Medical Journal. 2022;4:31–41. (In Russ.).

4. Löb S., Ochmann B., Ma Z., Vilsmaier T. The role of Interleukin-18 in recurrent early pregnancy loss. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021;148(1):103432. doi: 10.1016/j.jri.2021.103432.

5. Feifei Zhao, Fang Ai, Jie Wu, Xudong Dong. Changes and clinical significance of serum inflammatory factors in the treatment of pregnancy hypertension syndrome with magnesium sulfate combined with nifedipine. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020:1796–1802. doi: 10.3892/etm.2020.8863.

6. Raghupathy R. Cytokines and pregnancy complications: modulation for prevention and treatment. *Exploration of Immunology*. 2022;2:414–427. doi: 10.37349/ei.2022.00059.

7. Bashkina O.A., Aleshkin V.A., Afanasyev S.S. et al. Pathogenetic role of the infectious component in pediatric lymphadenopathies in current settings. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* = Annals of the Russian academy of medical sciences. 2004;7:47–51. (In Russ.).

8. Belan E.B., Gavrikov L.K., Kasyanova A.S. et al. Atopic dermatitis in children: perinatal risk factors. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal* = Russian Journal of Allergy. 2012; 2:19–22. (In Russ.).

9. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253

10. Mitchell R.E., Hassan M., Burton B.R. et al. IL-4 enhances IL-10 production Th1 cells: implications for Th1 a Th2 regulation. *Scientific Reports*. 2017;7:11315. doi: 10.1038/s41598-017-11803-y.

11. Spence T., Allsopp Ph.J., Yeates A.J. et al. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *Journal of Pregnancy*. 2021. Article ID 6649608. doi: 10.1155/2021/6649608.

12. Ihim S.A., Abubakar S.D., Zian Z. et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:919973. doi: 10.3389/fimmu.2022.919973.

13. Mosimann B., Wagner M., Poon L.C.Y. et al. Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33:823–830.

14. Harrison O.J., Srinivasan N., Pott J. et al. Epithelial-derived IL-18 regulates Th17 cell differentiation and Foxp3<sup>+</sup> Treg cell function in the intestine. *Mucosal Immunology*. 2015;8(6):1226–1236.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Информация об авторах

*Анастасия Владимировна Неклюдова* – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [anekludova13@gmail.com](mailto:anekludova13@gmail.com)

*Элеонора Борисовна Белан* – профессор, заведующая кафедрой иммунологии и аллергологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [belan.eleonora@yandex.ru](mailto:belan.eleonora@yandex.ru).

*Маргарита Викторовна Андреева* – профессор кафедры акушерства и гинекологии, доктор медицинских наук, профессор специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология», Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [vaa1947@yandex.ru](mailto:vaa1947@yandex.ru)

*Светлана Викторовна Копань* – доцент кафедры акушерства и гинекологии, кандидат медицинских наук специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология», Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [sv.kopan@icloud.com](mailto:sv.kopan@icloud.com)

Статья поступила в редакцию 15.02.2023; одобрена после рецензирования 20.03.2023; принята к публикации 12.05.2023.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

#### Information about the authors

*Anastasia V. Neklyudova* – Correspondence Postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [anekludova13@gmail.com](mailto:anekludova13@gmail.com)

*Eleonora B. Belan* – Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [belan.eleonora@yandex.ru](mailto:belan.eleonora@yandex.ru)

*Margarita V. Andreeva* – Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Doctor of Medical Sciences, Professor of specialty 3.1.4. Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [vaa1947@yandex.ru](mailto:vaa1947@yandex.ru)

*Svetlana V. Kopan* – Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Candidate of Medical Sciences, specialty 3.1.4. Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [sv.kopan@icloud.com](mailto:sv.kopan@icloud.com)

The article was submitted 15.02.2023; approved after reviewing 20.03.2023; accepted for publication 12.05.2023.