

УДК 618.3-06:571.27

<https://doi.org/10.36906/KSP-2021/79>

Круглякова М.В.

ORCID: 0000-0002-6655-5151

Сибирский федеральный университет

Смирнова О.В.

ORCID: 0000-0003-3992-9207, д-р мед. наук

Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера

Титова Н.М.

ORCID: 0000-0002-4704-0355, канд. биол. наук

Сибирский федеральный университет

г. Красноярск, Россия

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Аннотация. Одной из приоритетных задач любого государства является охрана здоровья матери и ребёнка. Несмотря на большие достижения в диагностике и в методах предотвращения возникновения патологий при беременности, процент нормальных родов с каждым годом снижается. Одним из серьёзнейших осложнений беременности является преэклампсия, распространённость которой в мире с каждым годом всё возрастает. В настоящей статье представлены данные по цитокиновому профилю при преэклампсии. Описаны свойства и роль, основных цитокинов при физиологической и осложнённой (преэклампсия) беременности, относительно контрольной группы. Используя методы иммуноферментного и статистического анализа, показали соотношение противовоспалительных цитокинов к провоспалительным в норме и при патологии. Результаты исследования представлены в виде медианы (25 квартиль – 75 квартиль).

Ключевые слова: Преэклампсия; Интерлейкин-2; Интерлейкин-4; Интерлейкин-6; Интерлейкин-10; Интерферон-γ; цитокиновая регуляция.

Kruglyakova M.V.

ORCID: 0000-0002-6655-5151

Siberian Federal University

Smirnova O.V.

ORCID: 0000-0003-3992-9207, Ph.D.

Research Institute of Medical Problems of the North

Titova N.M.

ORCID: 0000-0002-4704-0355, Ph.D.

Siberian Federal University

Krasnoyarsk, Russia

CHARACTERISTICS OF THE CYTOKINE PROFILE IN PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED PREGNANCY

Abstract. One of the priority tasks of any state is to protect the health of mothers and children. Despite the great advances in diagnostics and methods for preventing the occurrence of pathologies during pregnancy, the percentage of normal births is decreasing every year. One of the most serious complications of pregnancy is preeclampsia, the prevalence of which in the world is increasing every year. This article presents data on the cytokine profile in preeclampsia. The properties and role of the main cytokines in physiological and complicated (preeclampsia) pregnancy, relative to the control group, are described. Using the methods of enzyme immunoassay and statistical analysis, we have shown the ratio of anti-inflammatory to pro-inflammatory cytokines in health and disease. The results of the study are presented as a median (25 quartile – 75 quartile).

Key words: Preeclampsia; Interleukin-2; Interleukin-4; Interleukin-6; Interleukin-10; Interferon- γ ; cytokine regulation.

Актуальность изучения преэклампсии (ПЭ) и её осложнений определяется главенствующей позицией данного заболевания в материнской и перинатальной смертности [1; 9; 11]. По данным ряда авторов распространенность этого многофакторного мультисистемного расстройства, специфичного для беременных, в мире составляет порядка 5-8% [13; 15]. Преэклампсия характеризуется отеками, повышенным артериальным давлением и протеинурией. Наличие ПЭ повышает частоту неблагоприятных исходов, как для матери, так и для плода и новорожденного.

Несмотря на большое количество исследований посвященных данной тематике, механизм и причины возникновения преэклампсии всё еще не окончательно ясны.

Одна из теорий возникновения ПЭ, а именно, *иммунологическая теория*, основана на вероятности выработки организмом матери антиплацентарных антител по отношению к фетальному антигену трофобласта [4]. Это связано с дисбалансом клеток иммунной системы

и нарушением цитокиновой регуляции. Цель исследования – дать характеристику цитокинового профиля при осложненной беременности (преэклампсия) в сравнении с неосложненной беременностью и контрольной группой.

Объектом исследования послужили образцы крови 122 женщин. В основную группу вошли 71 беременных женщин с осложненной беременностью (преэклампсия). Средний возраст составил $28,84 \pm 0,73$ лет (от 17 до 41 лет). Контрольную группу составили 25 практически здоровых небеременных женщин. Средний возраст составил $28,80 \pm 1,19$ лет (от 18 до 42 лет). Группу сравнения составили 26 практически здоровых беременных женщин. Средний возраст составил $27,93 \pm 0,96$ лет (от 15 до 36 лет). Забор биологического материала (кровь) проводился при поступлении больных в лечебное учреждение. Все обследуемые подписывали форму информированного согласия. В работе с обследуемыми больными соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ, Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией, протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 года.

Для определения концентрации интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) и интерферона- γ (ИНФ- γ) в плазме крови использовали наборы для иммуноферментного анализа (ИФА) производства ЗАО «Вектор-Бест».

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 10 и Microsoft Office Excel 2007 в Windows 10. Для оценки различий в группах использовался критерий Манна-Уитни (для попарного сравнения). Данные представлены в виде Медиана (25 квартиль-75 квартиль).

Иммунологические особенности физиологической беременности уникальны, поскольку материнская иммунная система вынуждена принимать полуаллогенный плод, продукт двух гисто-несовместимых индивидуумов. Т.Г. Вегман предположил, что для того, чтобы принять наполовину чужеродный плод, мать должна находиться в состоянии иммуносупрессии [14]. Это значит, что иммунная система беременной подавляется для сохранения плода, но в то же время она должна защищать плод и мать от инфекции. Таким образом, успешная беременность зависит от способности иммунной системы матери стать толерантной к отцовским антигенам, а также от способности отторгнуть плод в случае заражения патогеном [3].

Цитокины (ЦК) являются важнейшими медиаторами здоровой беременности. При нарушении регуляции или неадекватной экспрессии они потенциально могут действовать как тератогены и нарушать пути развития плода и плаценты, приводя к осложнениям или потери беременности [2; 5].

По механизму действия цитокины иммунной системы можно условно подразделить на следующие группы:

Провоспалительные ЦК (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- β , ИНФ- γ , хемокины – ИЛ-8, моноцитарный хемотоксический фактор и др.) продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ.

Противовоспалительные ЦК (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β и др.), регулирующие специфические иммунные реакции и ограничивающие развитие воспаления.

ИЛ-2, секретируется Т-хелперами 1-го типа, стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров(ЕК), моноцитов.

При здоровой беременности данный показатель достоверно повышен на 11% относительно группы здоровых не беременных женщин. При преэклампсий данный показатель повышен на 266% относительно здоровых беременных женщин (табл. 1).

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов плазме исследуемых групп

| | 1 Контроль (не беременные) n=25 | | 2 Контроль (Беременные) n=26 | | 3 Преэклампсия n=71 | |
|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Me | Q ₂₅ -Q ₇₅ | Me | Q ₂₅ -Q ₇₅ | Me | Q ₂₅ -Q ₇₅ |
| ИЛ-2, пг/мл | 1,25 | 1,15-1,28 | 1,39 | 1,27-1,47 | 5,09 | 3,86-6,07 |
| | | | p ₁₋₂ =0,0002 | | p ₁₋₃ =0,0000001 p ₂₋₃ =0,0000001 | |
| ИЛ-6, пг/мл | 0,86 | 0,77-1,15 | 1,10 | 0,94-1,25 | 4,96 | 3,70-6,18 |
| | | | p ₁₋₂ =0,001 | | p ₁₋₃ =0,0000001 p ₂₋₃ =0,0000001 | |
| INF- γ , пг/мл | 0,79 | 0,78-0,80 | 0,93 | 0,87-1,05 | 3,57 | 2,90-5,88 |
| | | | p ₁₋₂ =0,0000001 | | p ₁₋₃ =0,0000001 p ₂₋₃ =0,0000001 | |

p₁₋₂ – значимость различий при сравнении контрольной группы небеременных женщин с группой здоровых беременных женщин;

p₁₋₃ – значимость различий при сравнении контрольной группы небеременных женщин с группой беременных женщин с преэклампсией;

p₂₋₃ – значимость различий при сравнении группы здоровых беременных женщин с группой с группой беременных женщин с преэклампсией.

ИЛ-6 выделяется Т-лимфоцитами и макрофагами, индуцирует экспрессию различных белков, ответственных за острое воспаление, и играет важную роль в пролиферации и дифференцировке клеток у человека [12].

У беременных здоровых женщин данный показатель превышает показатели контрольной группы на 28%. При преэклампсий данный показатель повышен на 351% относительно здоровых беременных женщин (табл. 1).

ИНФ- γ представляет собой плейотропную молекулу с ассоциированными антипролиферативными, проапоптотическими и противоопухолевыми механизмами.

По данным литературы ИНФ- γ продуцируется децидуальными ЕК и может индуцировать апоптоз первичных трофобластов, что ведет к ослаблению экстравиллярной инвазии трофобласта (ЭВТ) и приводит к неглубокой имплантации плаценты [7; 8]. У беременных здоровых женщин данный показатель превышает показатели контрольной группы на 18%. При преэклампсий данный показатель повышен на 284% относительно здоровых беременных женщин (табл. 1).

При ПЭ наблюдается чрезмерное воспалительное состояние, характеризующееся увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, что может привести к нарушению эндокринно-иммунных взаимосвязей в системе мать – плод и цитопатогенным эффектам на клетки трофобласта.

Противовоспалительные цитокины выполняют множество функций во время физиологической беременности: способствуют плацентарному образованию, моделируют инвазию и дифференцировку трофобласта, индуцируют плацентарную пролиферацию и ангиогенез, а также ингибируют провоспалительные цитокины.

ИЛ-4 – фактор роста В-лимфоцитов, стимулирует их пролиферацию на раннем этапе дифференцировки, обнаруживается на границе мать-плод во время всех фаз беременности.

При физиологической беременности наблюдается достоверное повышение данного показателя на 177% относительно группы здоровых не беременных женщин. При преэклампсии же наблюдается достоверное снижение концентрации данного цитокина на 28%(Таблица 2).

ИЛ-10 – выделяется T_H0 , T_H1 и T_H2 , В-клетками, макрофагами, активированными кератоцитами, стимулирует моноциты и ЕК, подавляет образование провоспалительных цитокинов [6; 10]. При физиологической беременности наблюдается достоверное повышение данного показателя на 43% относительно группы здоровых не беременных женщин. При преэклампсии наблюдается достоверное снижение концентрации данного цитокина на 83% (табл. 2).

Таблица 2

Содержание противовоспалительных цитокинов плазме исследуемых групп

| | 1 Контроль (не беременные) n=25 | | 2 Контроль (Беременные) n=26 | | 3 Преэклампсия n=71 | |
|--------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Me | Q ₂₅ -Q ₇₅ | Me | Q ₂₅ -Q ₇₅ | Me | Q ₂₅ -Q ₇₅ |
| ИЛ-4, пг/мл | 2,43 | 2,05-2,81 | 6,74 | 6-33-7,24 | 4,84 | 4,43-5,29 |
| | | | p ₁₋₂ =0,0000001 | | p ₁₋₃ =0,0000001 p ₂₋₃ =0,0000001 | |
| ИЛ-10, пг/мл | 10,15 | 9,84-10,77 | 14,48 | 13,38-15,35 | 2,53 | 2,10-3,10 |
| | | | p ₁₋₂ =0,0000001 | | p ₁₋₃ =0,0000001 p ₂₋₃ =0,0000001 | |

p₁₋₂ – значимость различий при сравнении контрольной группы небеременных женщин с группой здоровых беременных женщин;

p₁₋₃ – значимость различий при сравнении контрольной группы небеременных женщин с группой беременных женщин с преэклампсией;

p₂₋₃ – значимость различий при сравнении группы здоровых беременных женщин с группой с группой беременных женщин с преэклампсией.

Противовоспалительные цитокины ограничивают воспаление при беременности за счет ингибирования действия провоспалительных цитокинов, при преэклампсии данная система не функционирует оптимально, что может привести к стойкому воспалению и осложнениям беременности.

У беременных с преэклампсией в плазме крови выявлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ) и достоверное снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), что свидетельствует о сдвиге цитокиновой регуляции при преэклампсии в сторону Th1-механизма. При активации Т-хелперов 1-го типа происходит продукция провоспалительных цитокинов, что ведет к нарушению эндокринно-иммунных взаимосвязей в системе мать-плод и цитопатогенным эффектам на клетки трофобласта.

Литература

1. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. (2020) Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222/ Obstetrics and gynecology 2020. Vol. 135 №6. P. e237-e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>
2. Colucci F. The immunological code of pregnancy // Science. 2019. Vol. 365. №6456. P. 862-863. <https://doi.org/10.1126/science.aaw1300>
3. Deshmukh H., Way S.S. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2019. Vol. 14. P. 185-210. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012743>
4. Eiland E., Nzerue Ch.M., Faulkner M. Preeclampsia 2012 // Journal of pregnancy. 2012. Vol. 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/586578>
5. Jena M.K., Nayak N., Chen K., Nayak N.R. Role of Macrophages in Pregnancy and Related Complications // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2019. Vol. 67. №5. P. 295-309. <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00552-7>
6. Kumar A., Begum N., Prasad S., Agarwal S., Sharma Sh. IL-10, TNF- α & IFN- γ : potential early biomarkers for preeclampsia // Cellular immunology. 2013. Vol. 283. №1-2. P. 70-74. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2013.06.012>
7. Lash G.E., Otun H.A., Innes B.A., Kirkley M., De Oliveira L., Searle R.F., Robson S.C., Bulmer J.N. Interferon- γ inhibits extravillous trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels // The FASEB journal 2006. Vol. 20. №14. P. 2512-2518. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6616com>
8. Liu H., Wang W., Liu C. (2021) Increased expression of IFN- γ in preeclampsia impairs human trophoblast invasion via a SOCS1/JAK/STAT1 feedback loop // Experimental and Therapeutic Medicine. 2021. Vol. 21. №2. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9544>
9. Mayrink J., Costa M.L., Cecatti J.G. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction // The Scientific World Journal. 2018. Vol. 5. <https://doi.org/10.1155/2018/6268276>
10. Mosimann B., Wagner M., Poon L.C.Y., Bansal A.S., Nicolaidis K.H. Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia // Prenatal diagnosis. 2013. Vol. 33. №9. P. 823-830. <https://doi.org/10.1002/pd.4129>

11. Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. (2020) Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives // *Circulation research*. 2020. Vol. 124. №7. P. 1094-1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
12. Uciechowski P., Dempke W.C.M. (2020) Interleukin-6: a Masterplayer in the Cytokine Network // *Oncology*. 2020. Vol. 98. № 3. 131-137. <https://doi.org/10.1159/000505099>
13. Wadhvani N.S., Sundrani D.P., Wagh G.N., Mehendale S.S., Tipnis M.M., Joshi P.C., Kinare A.S., Lalwani S.K., Mani N.S., Chandhiok N., Chandak G.R., Gupte S.A., Fall C.Y.D, Joshi S.R. The REVAMP study: research exploring various aspects and mechanisms in preeclampsia: study protocol // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019. Vol. 19. № 1. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2450-0>
14. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? // *Immunology today*. 1993. Vol. 14. №7. P. 353-356. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(93\)90235-D](https://doi.org/10.1016/0167-5699(93)90235-D)
15. Yousif D., Bellos I., Penzlin A.I., Hijazi M., Illigens B. M.-W., Pinter A., Siepmann T. Autonomic Dysfunction in Preeclampsia: A Systematic Review // *Frontiers in Neurology*. 2019. Vol. 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00816>

© Круглякова М.В., Смирнова О.В., Тутова Н.М., 2021