

АНАЛИЗ ЦИТОКИНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

© 2019 г. Н. В. Крошкина, А. В. Куст*, Е. В. Козелкова

*E-mail: niimid.immune@mail.ru

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства
им. В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия

Поступила: 01.03.2019. Принята: 13.03.2019

В 5–12 недель гестации исследовали уровень IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IFN γ , TNF α , GM-CSF в периферической крови женщин с привычным невынашиванием и с неосложненным течением беременности. Установлено, что при привычном невынашивании беременности в сыворотке крови повышалось содержание IL-1 β , IL-22, IL-23 и IL-27 и имелись тенденции к повышению сывороточной концентрации IL-10 и IL-13.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210006622-9

Адрес: 153045 Иваново, ул. Победы, д. 20, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава РФ, лаборатория клинической иммунологии, Куст Алена Валерьевна.

Тел.: +79109962148 (моб.).

E-mail: niimid.immune@mail.ru

Авторы:

Крошкина Н. В., к.б.н., н.с. лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия;

Куст А. В., аспирант лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия;

Козелкова Е. В., аспирант кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия;

Любая успешная беременность является результатом сложной координации взаимодействия между иммунными клетками, которое опосредовано, продуцируемыми ими цитокинами. Изменения в этой сложной регуляторной сети во многом определяют развитие той или иной акушерской патологии. Иммунологические нарушения при привычном невынашивании беременности сложны и разнообразны, что делает это важной проблемой в репродук-

тивной медицине. Существует мнение, что дисбаланс Th1/Th2, M1/M2 клеток, дисфункция Th17 и Treg могут играть ключевую роль в патогенезе привычного невынашивания беременности [1]. В связи с этим **целью** нашей работы было определить характер изменений цитокиновой сети, определяющих дифференцировку клеток иммунной системы при привычном невынашивании беременности.

Всего было обследовано 17 беременных женщин с угрозой прерывания на момент обследования и привычным невынашиванием беременности в анамнезе (основная группа) и 21 женщина с неосложненным течением беременности (группа контроля) в сроке гестации 5–12 недель. Материалом исследования являлась венозная периферическая кровь. Сывороточный уровень цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IFN γ , TNF α , GM-CSF определялся на мультиплексном флуоресцентном анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США). Статистический анализ полученных результатов осуществлялся в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2010». С учетом нормальности распределения данные

оценивались или в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me ($Q_{25\%}-Q_{75\%}$)), или как среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$).

При оценке сывороточного уровня цитокинов было выявлено, что содержание IL-5, IL-6, IL-17A и GM-CSF было ниже детектируемых значений во всех случаях у женщин с неосложненным течением беременности и, лишь в единичных случаях, регистрировалось у женщин с привычным невынашиванием беременности. IL-27 и TNF α практически не регистрировались в контрольной группе, но в группе с привычным невынашиванием беременности достаточно высокие значения IL-27 (15–130 пкг/мл) отмечались в 25% случаев ($p < 0,002$), а TNF α в незначительных концентрациях (1–14 пкг/мл) – в 18% случаев ($p > 0,05$). Частота выявления IL-21 в сыворотке крови в группе женщин с привычным невынашиванием в 2,3 раза была выше, чем в контрольной группе (32% и 14%, соответственно), однако достоверные различия по данному показателю в группах отсутствовали ($p > 0,05$). Наиболее значимые различия в сравниваемых группах отмечались в сывороточном содержании IL-1 β , IL-22 и IL-23, уровень которых достоверно повышался в основной группе по сравнению с группой здоровых беременных ($p = 0,044$, $p = 0,018$ и $p = 0,002$, соответственно). Кроме того, в группе привычного невынашивания беременности имелись тенденции к повышению сывороточной концентрации IL-10 и IL-13 ($p > 0,05$). Достоверных различий в сывороточном содержании IL-2, IL-4, IL-9, IL-12p70, IL-18 и IFN γ в сравниваемых группах не отмечалось ($p > 0,05$ во всех случаях).

Как известно, разнообразие и соотношение цитокинов, присутствующих в крови, с одной стороны, является характеристикой функциональной активности клеточных популяций, а с другой – определяет дифференцировку клеточных типов. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при привычном невынашивании беременности на системном уровне невозможно четко определить доминирующее влияние Th1, Th2 или Th17 клеток. Возможно это, определяется индивидуальными особенностями иммунореагирования беременной

женщины на избыточное поступление в кровоток матери микрочастиц плацентарного происхождения [2] и/или на действие инфекционных агентов [3]. Одновременное повышение сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов можно объяснить как усилением иммунного ответа, так и запуском механизмов фетопротекции. Более определенное заключение можно сделать о характере дифференцировки макрофагов при привычном невынашивании беременности. Высокий сывороточный уровень IL-1 β , наряду с тенденцией к повышению содержания TNF α при привычном невынашивании беременности создают условия для дифференцировки клеток макрофагального ряда в сторону M1 подтипа и выработки ими IL-23. Выявленное нами повышение сывороточного уровня IL-21 позволяет предположить участие В-лимфоцитов в данном процессе при привычном невынашивании беременности. Как известно, IL-21, активируя фолликулярные Tfh, поддерживает дифференцировку В-клеток в плазмобласты [4] и в долгоживущие В-клетки памяти [5].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Zhao X., Jiang Y., Wang L., Li Z., Li Q., Feng X. Advances in understating the immune imbalance between T-lymphocyte subsets and NK cells in recurrent spontaneous abortion. *Geburtshilfe Fraunheilkd.* 2018, 78(7), 677–683.
2. Southcombe J., Tannetta D., Redman C., Sargent I. The immunomodulatory role of syncytiotrophoblast microvesicles. *PLoS One.* 2011, 6(5): e20245.
3. Батрак Н. В., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Крошкина Н. В. Урогенитальная инфекция как фактор риска рецидивирующих потерь беременности. *Российский иммунологический журнал.* 2015, 9(18); 1(1), 19–20. [Batrak N. V., Malyshkina A. V., Sotnikova N. Yu., Kroshkina N. V. Urogenital infection as risk factor of recurrent miscarriage. *Russian Journal of Immunology.* 2015, 9(18); 1(1), 19–20].
4. Caprioli F., Sarra M., Caruso R., Stolfi C., Fina D., Sica G., MacDonald T. T., Pallone F., Monteleone G. Autocrine regulation of IL-21 production in human T lymphocytes. *J Immunol.* 2008, 180(3), 1800–1807.
5. Zotos D., Coquet J. M., Zhang Y., Light A., D'Costa K., Kallies A., Corcoran L. M., Godfrey D. I., Toellner K. M., Smyth M. J., Nutt S. L., Tarlinton D. M. IL-21 regulates germinal center B cell differentiation and proliferation through a B cell-intrinsic mechanism. *J Exp Med.* 2010, 207(2), 365–378.

THE ANALYSIS OF PERIPHERAL BLOOD CYTOKINES IN WOMEN WITH RECURRENT SPONTANEOUS ABORTION

© 2019 N. V. Kroshkina, A. V. Kust*, E. V. Kozelkova

*E-mail: niimid.immune@mail.ru

Federal State Budget Establishment «Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova» of the Ministry of Health of Russia

Received: 01.03.2019. Accepted: 13.03.2019

The level of IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IFN γ , TNF α , GM-CSF in the peripheral blood of women with recurrent spontaneous abortion and uncomplicated pregnancy was investigated at 5–12 weeks of gestation. It was established, that the serum level of IL-1 β , IL-22, IL-23 and IL-27 in women with habitual abortion increased, and the tendency to the elevation of serum level of IL-10 и IL-13 was seen.

Key words: recurrent spontaneous abortion, cytokines

Authors:

Kroshkina N. V., ✉ PhD, researcher of the laboratory of clinical immunology, Federal State Budget Establishment “Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov “ of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia.

E-mail: niimid.immune@mail.ru;

Kust A. V., postgraduate Student of the laboratory of clinical immunology, Federal State Budget Establishment “Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov “ of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia;

Kozelkova E. V., postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Budget Establishment “Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov “ of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia.