

СЫВОРОТОЧНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ПРОЛИФЕРАЦИЮ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У БЕРЕМЕННЫХ

© 2019 г. А. В. Кудряшова, И. А. Панова, Е. А. Рокотянская,
А. С. Панащатенко*

*E-mail an.zinchenko2017@yandex.ru

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

Поступила: 14.03.2019. Принята: 02.04.2019

Исследовали относительное и абсолютное содержание лимфоцитов в общем анализе крови, сывороточное содержание IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-15, IL-17A у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), с преэклампсией (ПЭ), и с ПЭ на фоне ХАГ, и с неосложненной беременностью (контроль). Во всех группах женщин с гипертензивными расстройствами в крови отмечалось снижение уровня лимфоцитов, IL-2 и IL-15. При ПЭ повышалось содержание IL-5 и IL-6, дополнительно при тяжелой ПЭ повышался уровень IL-4, IL-9, IL-17A, при ХАГ IL-12p70. Таким образом, при всех гипертензивных расстройствах у беременных снижается продукция цитокинов, регулирующих пролиферацию лимфоцитов, но при ПЭ возрастает содержание цитокинов, определяющих созревание и дифференцировку эффекторных клеток.

Ключевые слова: беременность, хроническая артериальная гипертензия, преэклампсия, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210006625-2

Адрес: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава РФ, научный отдел акушерства и гинекологии. Панащатенко Анна Сергеевна. Тел: +79303408646 (моб.).

E-mail: an.zinchenko2017@yandex.ru

Авторы:

Кудряшова А. В., д.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия;

Панова И. А., д.м.н., доцент, зав. отделом акушерства и гинекологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия;

Рокотянская Е. А., к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия;

Панащатенко А. С., аспирант кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия.

Исследования патогенеза гипертензивных расстройств у беременных (хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), преэклампсия

(ПЭ), преэклампсия, возникшая на фоне ХАГ (ХАГ+ПЭ)) показали, что эти осложнения гестационного процесса развиваются на фоне активации адаптивного иммунитета, несбалансированной дифференцировки популяций Т- и В-лимфоцитов [1]. В связи с этим целью работы было изучить содержание цитокинов, стимулирующих пролиферацию, созревание и дифференцировку клеток адаптивного иммунитета у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза.

Проводилось обследование беременных женщин в сроке 24–36 недель при поступлении в стационар, 16 пациенток с ХАГ, 32 женщины с ПЭ, из них 16 с умеренной преэклампсией (УПЭ), 16 – с тяжелой преэклампсией (ТПЭ), 17 пациенток с присоединившейся ПЭ (ХАГ+ПЭ). Контрольную группу составили 15 женщин без гипертензивных расстройств и с неосложненным течением беременности. Материалом для исследования служила периферическая веноз-

ная кровь. На анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, USA) исследовали содержание IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-15, IL-17A (Bio-Rad, USA). На гематологическом анализаторе Siemens ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. USA) оценивали относительное и абсолютное содержание лимфоцитов. Статистический анализ полученных результатов осуществлялся в программе «Microsoft Office 2010». Полученные данные оценивались в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ($Me (Q_{25\%}-Q_{75\%})$), достоверность различий определялась по критериям Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова.

В периферической крови женщин отмечалось достоверное снижение абсолютного содержания лимфоцитов в группах с ХАГ и ХАГ+ПЭ ($p=0,01$, в обоих случаях) и относительное снижение содержания лимфоцитов ($p=0,02$) в группе с ПЭ по сравнению с контролем. Это позволило предположить, что гипертензивные расстройства у беременных сочетаются с нарушением пролиферативных процессов в различных популяциях лимфоцитов. Во всех группах с гипертензивными расстройствами отмечалось достоверное снижение сывороточного уровня IL-2 и IL-15 ($p<0,05$ во всех случаях по сравнению с контролем). Независимо от степени тяжести при ПЭ достоверно повышалось содержание IL-5 ($p=0,00$) и IL-6 ($p=0,01$) по сравнению с контролем, и IL-4 ($p=0,002$), IL-6 ($p=0,011$), по сравнению с ХАГ. Только для группы беременных с ТПЭ было характерным повышение уровня IL-4 ($p=0,005$), IL-9 ($p=0,002$), IL-17A ($p=0,038$) по сравнению с контролем, и показателей содержания IL-5 ($p=0,001$), IL-9 ($p=0,006$), IL-17A ($p=0,002$) по сравнению с ХАГ. У женщин с ХАГ отмечено достоверное снижение IL-12p70 относительно контроля ($p=0,017$).

Полученные данные позволяют предположить, что снижение абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови в группах с ХАГ в значительной степени было обусловлено низким уровнем IL-2 и IL-15. Эти цитокины, в основном, регулируют процессы пролиферации различных популяций лимфоцитов. Сниженное содержание IL-2 и IL-12p70 при ХАГ могло препятствовать дифференцировке Th1 клеток. В тоже время для IL-2 характерна уникальная роль в дифференцировке Treg. Вероятно, длительное течение патологического процесса при ХАГ определяет необходимость ограничения чрезмерной активации Th1, эф-

фекторных лимфоцитов, НК и НКТ, но не в результате действия Treg. Этот тип регуляции в условиях дополнительной антигенной нагрузки при беременности становится чрезвычайно уязвимым, что приводит к срыву компенсаторных возможностей и развитию преэклампсии. Большая выраженность изменений при ПЭ, возможно, определялась остротой процесса. При ПЭ снижение уровня IL-2 и IL-15 сочеталось только с уменьшением относительного содержания лимфоцитов, что определяется ростом популяции нейтрофилов [2]. Отсутствие изменений в сывороточном содержании IL-4 и IL-10 при ПЭ, может свидетельствовать, что снижение уровня Treg при данной патологии [3] определяются иными факторами. Так, например, повышение уровня IL-6 может ингибировать TGF- β индуцированную дифференцировку Treg и способствовать специфической дифференцировке наивных CD4⁺ Т-клеток в Th17 [5]. Изменение баланса Th17/Treg определяет нарушение иммунологической толерантности и способствует развитию аутоиммунных реакций и хронического воспаления. Более того, обладая плейотропным действием, IL-6 наряду с IL-5 мог стимулировать пролиферацию и дифференцировку В1 и В2-лимфоцитов в плазматические клетки, обеспечивая при ПЭ усиление выработки иммуноглобулинов, в том числе и аутоантител. Отмеченное нами при ТПЭ увеличение содержания IL-17A, IL-9 и IL-4, вероятно, еще в большей степени способствует этому процессу.

Таким образом, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами имеются значительные различия в изменениях сывороточного уровня цитокинов, определяющие характер регуляции активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов на системном уровне при хронической артериальной гипертензии и преэклампсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Pinheiro M. B., Martins-Filho O. A., Mota A. P., Alpoim P. N., Godoi L. C., Silveira A. C., Teixeira-Carvalho A., Gomes K. B., Dusse L. M.* Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state. *Cytokine*. 2013, 62(1), 165–173.
2. *Панова И. А., Кудряшова А. В., Хлипунова Д. А., Смирнова Е. В., Рокотьянская Е. А.* Характеристика зрелости и адгезионной способности нейтрофилов при преэклампсии. *Российский иммунологический журнал*. 2014, 8; 3(17), 360–364. [*Panova I. A., Kudryashova A. V., Khlipunova D. A., Smirnova E. V., Rokotyanskaya E. A.* Characteristics of maturity and

- adhesion of neutrophils in preeclampsia. Russian Journal of Immunology. 2014, 8; 3 (17), 360–364].
3. Zare M., Doroudchi M., Ghareisi-Fard B. Altered Frequencies of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ and CD8⁺CD25⁺Foxp3⁺ Regulatory T Cells in Pre-eclampsia. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2018, 17(6),540–547.
4. Kimura A., Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. Eur J Immunol. 2010, 40(7),1830–1835.

SERUM CONTENT OF CYTOKINES REGULATING PROLIFERATION AND DIFFERENTIATION OF LYMPHOCYTES IN HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANT WOMEN

© 2019 A. V. Kudryashova, I. A. Panova, E. A. Rokotyanskaya, A. S. Panaschatenko*

*E-mail an.zinchenko2017@yandex.ru

Federal State Institution «Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 02.04.2019

Relative and absolute lymphocyte amounts in the clinical (or common) blood analysis, serum levels of IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-15, IL-17A were investigated in pregnant women with chronic arterial hypertension, preeclampsia, and with preeclampsia on the background of chronic arterial hypertension as well as uncomplicated pregnancy (control). In all groups of women with hypertensive disorders there was a decrease in the level of lymphocytes and IL-2 and IL-15 in the blood. In contrast to the control, preeclampsia increased the contents of IL-5 and IL-6. Besides, severe preeclampsia increased the level of IL-4, IL-9, IL-17A, with chronic arterial hypertension IL-12p70. Thus, in hypertensive disorders in pregnant women, the production of cytokines regulating the proliferation of lymphocytes decreases. However, in preeclampsia, the contents of cytokines, which determine the maturation and differentiation of effector cells, increases.

Key words: pregnancy, chronic arterial hypertension, preeclampsia, cytokines

Authors:

Kudryashova A. V., BD, senior researcher of the laboratory of clinical immunology, Federal State Institution “Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov” the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia;

Panova I. A., MD, assistant professor, head of Department of obstetrics and gynecology, Federal State Institution “Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov” the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia;

Rokotyanskaya E. A., PhD, assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Institution “Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov” the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia;

Panashchatenko A. S., ☒ postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Institution “Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov” the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. **E-mail:** an.zinchenko2017@yandex.ru