

РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Левкович М.А., Крукиер И.И., Авруцкая В.В.,
Ермолова Н.В., Кравченко Л.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Преждевременные роды (ПБ) несут высокий риск развития нарушений нервно-психического развития, когнитивных и соматических проблем у ребенка. Материнская иммунная система играет решающую роль в поддержании физиологической беременности. Однако конкретные механизмы, нарушения развития беременности мало изучены. Недостаточно исследований о роли активации иммунокомпетентных клеток (ИКК) при преждевременных родах, приводящей к сократимости матки. Понимание значимости факторов иммунной системы в формировании преждевременных родов может позволить разработать стратегии пролонгирования беременности и таким образом привести к улучшению перинатальных исходов.

Цель работы – изучить роль иммунных факторов в развитии преждевременных родов.

Было обследовано 70 беременных в III триместре с привычным невынашиванием (ПНБ) и 25 здоровых беременных (контрольная группа).

Наблюдаемые беременные с ПНБ были разделены на две группы: I группа – пациентки, родившие преждевременно ($n = 30$); II группа – пациентки, родившие в срок ($n = 40$). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови изучен методом цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 (АО «Сорбент», Россия) (FITC), CD11b (Beckman Coulter, США); CD14, CD25, CD69, CD71, CD28, CD107a, HLA-DR (Beckman Coulter, США) (PE). Для создания базы данных и проведения статистического исследования использованы возможности электронной таблицы Excel и пакетов приложений (Megastat и Statistica 6.0). При определении статистической значимости между исследуемыми группами использовался критерий Манна–Уитни для независимых групп и критерий Уилкоксона для зависимых групп.

Модуляция количества и функциональной активности ИКК у пациенток с ПНБ имело значительную корреляцию с исходом беременности. Неадекватная активация иммунной системы является фактором, который может привести к недонашиванию беременности. Прерывание беременности до срока ассоциировано с субпопуляционными сдвигами, усилением активационных потенциалов иммунокомпетентных клеток по сравнению с доношенными родами, что является важной особенностью воспалительной реакции. Выявленные иммунные изменения позволят разработать методы ранней профилактики и новые подходы к лечению этого осложнения беременности.

Ключевые слова: преждевременные роды, T-лимфоциты, маркеры активации, иммунная система

Адрес для переписки:

Левкович Марина Аркадьевна
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, 29.
Тел.: 8 (918) 570-64-36.
E-mail: xlma@mail.ru

Address for correspondence:

Marina A. Levkovich
Rostov State Medical University
29 Nakhichevansky Lane
Rostov-on-Don
344022 Russian Federation
Tel.: +7 (918) 570-64-36.
E-mail: xlma@mail.ru

Образец цитирования:

М.А. Левкович, И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая,
Н.В. Ермолова, Л.В. Кравченко «Роль факторов
иммунитета в развитии преждевременных родов»
// Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27,
№ 3. С. 717–722.
doi: 10.46235/1028-7221-16928-TRO

© Левкович М.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.A. Levkovich, I.I. Krukier, V.V. Avrutskaya,
N.V. Ermolova, L.V. Kravchenko “The role of immune
factors in the development of preterm birth”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024,
Vol. 27, no. 3, pp. 717–722.
doi: 10.46235/1028-7221-16928-TRO

© Levkovich M.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16928-TRO

THE ROLE OF IMMUNE FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF PRETERM BIRTH

Levkovich M.A., Krukier I.I., Avrutskaya V.V., Ermolova N.V., Kravchenko L.V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. Preterm birth (PB) carries a high risk of developing neuropsychological development disorders, cognitive and somatic problems in the child. The maternal immune system plays a critical role in maintaining a physiological pregnancy. However, specific mechanisms and disorders of pregnancy development have been little studied. There is a lack of research on the role of immune competent cell (ICC) activation in preterm labor leading to uterine contractility. Understanding the importance of immune system factors in the formation of preterm birth may allow the development of strategies to prolong pregnancy and, thus, lead to improved perinatal outcomes. The purpose of the work is to study the role of immune factors in the development of preterm birth. Seventy pregnant women in the third trimester with recurrent miscarriage (RPL) and 25 healthy pregnant women (control group) were examined. Observed pregnant women with RPL were divided into two groups: Group I – patients who gave birth prematurely (n = 30); and Group II – patients who gave birth at term (n = 40). The population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes was studied by cytofluorimetry using monoclonal antibodies to: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 (JSC "Sorbent", Russia) (FITC), CD11b (Beckman Coulter, USA); CD14, CD25, CD69, CD71, CD28, CD107a, HLA-DR (Beckman Coulter, USA) (PE). To create a database and conduct statistical research, the capabilities of an Excel spreadsheet and application packages (Megastat and Statistica 6.0) were used. When determining statistical significance between the study groups, the Mann-Whitney test was used for independent groups and the Wilcoxon test for dependent groups.

Modulation of the number and functional activity of ICC in patients with RPL had a significant correlation with pregnancy outcome. Inadequate activation of the immune system is a factor that can lead to miscarriage. Termination of pregnancy before term is associated with subpopulation shifts, increased activation potencies of immunocompetent cells compared to full-term birth, which is an important feature of the inflammatory response. The identified immune changes will allow the development of early prevention methods and new approaches to the treatment of this pregnancy complication.

Keywords: preterm birth, T lymphocytes, activation markers, immune system

Введение

Важность проблемы преждевременных родов (ПР) для общественного здравоохранения обусловлена их связью с высоким уровнем детской смертности, а также экономическими последствиями.

Младенцы, родившиеся недоношенными, на протяжении всей жизни страдают от заболеваний, связанных с повышенным риском развития церебрального паралича, умственной отсталости, глухоты, проблем с дыханием и нарушений зрения. Недоношенные новорожденные подвергаются высокому риску заражения инфекциями. Некоторые расстройства, такие как проблемы с чтением или обучением, могут появиться даже в школьном возрасте. Причины преждевременных родов многочисленны, сложны и изучены лишь частично. Медицинские, психосоциальные и биологические факторы могут играть роль в преждевременных родах.

Нарушение иммунной адаптации матери может быть связано с рядом патологий беременно-

сти, в том числе с ПР, возникающими в результате нарушения толерантности плода и матери, а также чрезмерного преждевременного воспаления [2, 4].

Однако процессы нарушения иммунной регуляции, приводящие к преждевременному прерыванию беременности, остаются не ясными. Недостаточно исследований о роли активации иммунокомпетентных клеток (ИКК) при преждевременных родах, приводящей к сократимости матки. Понимание значимости факторов иммунной системы в формировании преждевременных родов может позволить разработать стратегии пролонгирования беременности и таким образом привести к улучшению перинатальных исходов.

Цель работы – изучить роль иммунных факторов в развитии преждевременных родов.

Материалы и методы

Было проведено комплексное обследование беременных женщин. Критериями включения в

исследование были: беременность III триместра. Критериями исключения были тяжелая экстрагенитальная патология, инфекционные заболевания беременной, многоплодная беременность.

Было обследовано 70 беременных в III триместре с привычным невынашиванием (ПНБ) и 25 здоровых беременных (контрольная группа).

Наблюдаемые беременные с ПНБ были разделены на две группы: I группа – пациентки, родившие преждевременно ($n = 30$); II группа – пациентки, родившие в срок ($n = 40$). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови изучен методом цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 (АО «Сорбент», Россия) (FITC), CD11b (Beckman Coulter, США); CD14, CD25, CD69, CD71, CD28, CD107a, HLA-DR (Beckman Coulter, США) (PE).

Для создания базы данных и проведения статистического исследования использованы возможности электронной таблицы Excel и пакетов приложений (Megastat и Statistica 6.0). При определении статистической значимости между исследуемыми группами использовался критерий Манна–Уитни для независимых групп и критерий Уилкоксона для зависимых групп.

Результаты и обсуждение

Преждевременные роды у обследованных пациенток сопровождались изменениями показателей иммунитета. Наблюдаемые особенности иммунного статуса пациенток с разными исходами беременности представлены на рисунке 1.

CD8⁺T-клетки являются наиболее часто встречающейся популяцией T-лимфоцитов в компартменте иммунных клеток на границе между матерью и плодом. В обеих исследуемых группах уровень CD8⁺ клеток был выше, чем у женщин, родивших в срок ($p < 0,05$), значительный рост показателя отмечен у пациенток, родивших раньше срока ($p < 0,05$). Наши результаты демонстрируют важность материнских цитотоксических T-лимфоцитов во время поздней беременности и ее осложнений, таких как преждевременные роды.

Натуральные киллерные клетки (NK) играют ключевую роль на протяжении всей беременности, продуцируя цитокины/хемокины, которые индуцируют инвазию трофобласта, ремоделирование тканей, эмбриональное развитие и плацентацию. NK-клетки также могут приобретать цитотоксическую активность и осуществлять иммунную защиту.

Изменения коснулись уровня CD16-клеток, который был максимально выражен у женщин, родивших раньше срока ($p < 0,05$). Иммунная толерантность важна для предотвращения отторже-

ния плода иммунокомпетентными клетками матери, однако иммунная активация также играет важную роль в развитии плаценты и росте плода. С другой стороны, преждевременная активация NK-клеток на поздних сроках беременности может привести к нарушению толерантности в интерфейсе мать-плод и, как следствие, к преждевременным родам [6].

CD69 представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся на поверхности лимфоцитов при ранней активации. CD25-альфа-цепь рецептора интерлейкина-2 (IL2RA) является важной молекулой, участвующей в иммунных реакциях, играя решающую роль в их функционировании в регуляции иммунного ответа.

Нарушения в T-клеточном звене у пациенток с ПНБ коснулись активационного потенциала цитотоксических T-лимфоцитов с выраженным увеличением экспрессии CD69 и CD25, наиболее высокие значения данных показателей отмечены в группе преждевременно родивших женщин.

Вовлечение CD69, CD25 может привести к активации NK- и T-лимфоцитов, что в свою очередь усиливает цитотоксичность и синтез провоспалительных цитокинов, неблагоприятных для пролонгирования беременности.

Функциональная активность CD8T-лимфоцитов, оцениваемая по уровню экспрессии CD71, достоверно возростала только у женщин, роды у которых произошли раньше положенного срока ($p < 0,05$). При этом активационные маркеры HLA-DR на цитотоксических T-лимфоцитах демонстрировали повышение у пациенток с различным исходом беременности.

Молекулы HLA-DR участвуют в презентации антигенов, в антигенспецифической активации T-лимфоцитов, необходимы для формирования адекватного иммунного ответа, однако увеличение их экспрессии может отрицательно повлиять на течение беременности.

CD28, молекула костимуляции T-лимфоцитов, принимает участие в активации T-клеток и синтезе IL-2, имеет решающее значение для течения беременности. Однако достоверных различий по уровню CD3⁺CD28⁺ у беременных в исследуемых группах мы не обнаружили.

CD11b, трансмембранный гликопротеин, способствующий адгезии и миграции клеток, играет решающую роль в иммунных воспалительных реакциях [5].

Наши данные показывают избыточную экспрессию CD11b на поверхности CD14⁺ у пациенток, родивших раньше срока ($p < 0,05$), что может привести к увеличению продукции свободных радикалов, провоспалительных цитокинов, оказывая негативное влияние на течение беременности (табл. 1).

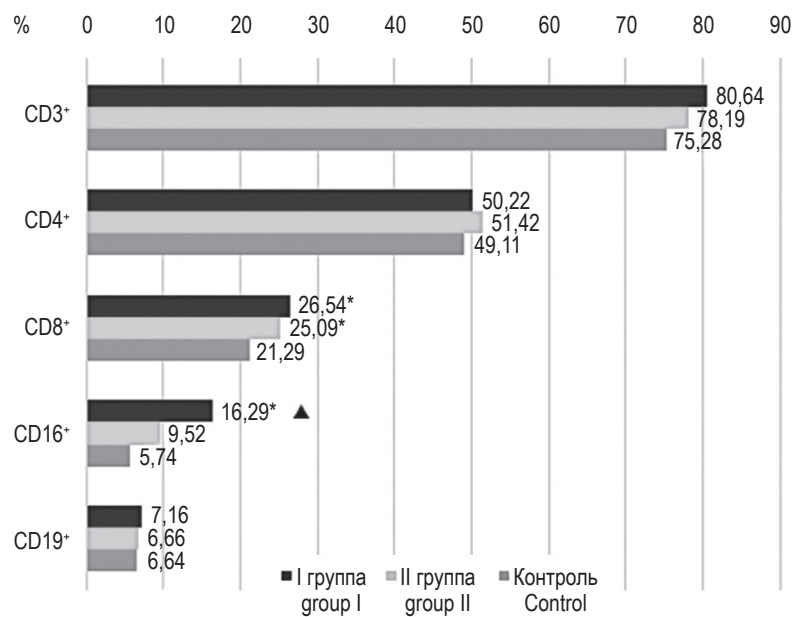


Рисунок 1. Показатели иммунного статуса у пациенток клинических групп

Примечание. * – значение ($p < 0,05$) при сравнении I и контрольной группы; ▲ – значение ($p < 0,05$) при сравнении I и II группы.

Figure 1. Indicators of immune status in patients of clinical groups

Note. *, value ($p < 0.05$) when comparing group I and control group; ▲, value ($p < 0.05$) when comparing groups I and II.

ТАБЛИЦА 1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

TABLE 1. FUNCTIONAL ACTIVITY OF IMMUNE SYSTEM CELLS

	Клинические группы Clinical groups		
	I группа Group I	II группа Group II	Контроль Control
CD8 ⁺ CD25 ⁺ , %	5,03±0,97* ▲	2,71±0,60*	1,40±0,19
CD8 ⁺ CD69 ⁺ , %	7,10±1,07* ▲	4,41±1,23	2,08±0,20
CD8 ⁺ CD71 ⁺ , %	7,66±1,42* ▲	4,11±0,71	3,84±0,92
CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	9,80±1,36*	9,03±1,26*	6,60±0,14
CD14 ⁺ CD11b ⁺ , %	12,38±1,14*	4,36±0,21	3,19±0,46
CD3 ⁺ CD28 ⁺ , %	11,25±1,34	10,74±6,29	11,62±1,13
CD16 ⁺ CD107a ⁺ , %	5,08±0,54* ▲	2,28±0,09	2,34±0,13

Примечание. * – значение ($p < 0,05$) при сравнении I и контрольной группы; ▲ – значение ($p < 0,05$) при сравнении I и II группы.

Note. *, value ($p < 0.05$) when comparing group I and control group; ▲, value ($p < 0.05$) when comparing groups I and II.

Ассоциированный с лизосомами мембранный белок CD107a (LAMP-1), маркер дегрануляции CD8⁺T-клеток и NK-клеток, представляет собой мембранный белок литических гранул. В нашей работе показатели CD16⁺CD107a⁺ у пациенток

1-й группы превышали показатели контрольной и II группы ($p < 0,05$), что подтверждает роль CD107a в преждевременном прерывании беременности, приводящем к выбросу гранзима и перфорина [7].

Заключение

Таким образом, модуляция количества и функциональной активности ИКК у пациенток с ПНБ имела значительную корреляцию с исходом беременности. Неадекватная активация иммунной системы является фактором, который может привести к недонашиванию беременности. Прерывание беременности до срока ассоциировано с

субпопуляционными сдвигами, усилением активационных потенциалов иммунокомпетентных клеток по сравнению с доношенными родами, что является важной особенностью воспалительной реакции. Выявленные иммунные изменения позволяют разработать стратегии ранней профилактики и новые подходы к лечению этого осложнения беременности.

Список литературы / References

1. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин с преждевременными родами в Кемеровской области // *Фундаментальная и клиническая медицина*, 2016. Т. 1, № 2. С. 6-11. [Artyumuk N.V., Elizarova N.N. Risk factors for premature rupture of membranes in women with premature birth in the Kemerovo region. *Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*, 2016, Vol. 1, no. 2, pp. 6-11. (In Russ.)]
2. Левкович М.А., Нефедова Д.Д., Плахотя Т.Г. Иммунологические предикторы невынашивания беременности в I триместре // *Журнал акушерства и женских болезней*, 2017. Т. 66, № 5. С. 38-39. [Levkovich M.A., Nefedova D.D., Plahot T.G. Immunological predictors of miscarriage in the first trimester. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2017, Vol. 66, no. 5, pp. 38-39. (In Russ.)]
3. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Левкович М.А., Нарежная Е.В., Смолянинов Г.В., Ержданиян Л.Л., Никашина А.А. Особенности изменения биорегуляторов и органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости женщин со спонтанными преждевременными родами // *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2018. Т. 73, № 6. С. 361-367. [Krukier I.I., Avrutskaya V.V., Levkovich M.A., Narezhnaya E.V., Smolyaninov G.V., Erzhdanian L.L., Nikashina A.A. Features of changes in bioregulators and organic acids in blood serum and amniotic fluid of women with spontaneous premature birth. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2018, Vol. 73, no. 6, pp. 361-367. (In Russ.)]
4. Смирнова А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И. Клинико-иммунологические факторы риска очень ранних преждевременных родов // *Проблемы репродукции*, 2020. Т. 26, № 2. С. 113-119. [Smirnova A.V., Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I. Clinical and immunological risk factors for very early preterm birth. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction*, 2020, Vol. 26, no. 2, pp. 113-119. (In Russ.)]
5. Yougbaré I., Tai W.-Sh., Zdravic D., Oswald B.E., Lang S. Activated NK cells cause placental dysfunction and miscarriages in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, no. 1, 224. doi: 10.1038/s41467-017-00269-1.
6. Zhang J., Shynlova O., Sabra S., Bang A., Briollais L., Lye S.J. Immunophenotyping and activation status of maternal peripheral blood leukocytes during pregnancy and labour, both term and preterm. *J. Cell. Mol. Med.*, 2017, Vol. 21, no. 10, pp. 2386-2402.

Авторы:

Левкович М.А. — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Крукиер И.И. — д.б.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Authors:

Levkovich M.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Leading Research Associate, Department of Allergy and Autoimmune Diseases, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Krukier I.I., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Obstetrics and Gynecology Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ермолова Н.В. — д.м.н., доцент, руководитель акушерско-гинекологического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Авруцкая В.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Кравченко Л.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Ermolova N.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Obstetrics and Gynecology Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Avrutskaya V.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Kravchenko L.V., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Pediatrics, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Поступила 03.04.2024
Отправлена на доработку 04.04.2024
Принята к печати 17.04.2024

Received 03.04.2024
Revision received 04.04.2024
Accepted 17.04.2024