

НАРУШЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Мусаходжаева Д.А.¹, Рустамова Н.Б.¹, Садыкова Х.З.²

¹ Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Резюме. Исследования проводились с целью изучения уровней про- (IL-6, IL-18, IL-17A) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в сыворотке крови у беременных женщин на разных сроках гестации: 18-20, 28-30 и 33-38 недель. В исследовании участвовали 76 пациенток, находящихся в группе риска по развитию преэклампсии. Из них 34 женщины развили преэклампсию, составив основную группу, а 42 беременных женщины не имели симптомов преэклампсии и составили группу сравнения. Группой контроля служили 28 соматически здоровых женщин с физиологически нормальным течением беременности. Средний возраст обследованных пациенток с преэклампсией составил $26,2 \pm 4,3$ лет, а в группе беременных с нормальным течением беременности – $25,8 \pm 4,7$ лет. Цель исследования заключалась в изучении уровней цитокинов IL-4, IL-6, IL-17A и IL-18 у женщин с неосложненной беременностью и при преэклампсии.

Эти цитокины играют важную роль в иммунном ответе и могут быть связаны с развитием преэклампсии. Результаты исследования могут помочь в дальнейшем понимании механизмов заболевания и разработке стратегий для его предотвращения и управления.

Уровни про- (IL-6, IL-18, IL-17A) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) изучали в сыворотке крови методом ИФА с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Статистическая обработка результатов исследований проводилась методами вариационной статистики. Результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка (m). Достоверность различий средних величин (P) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

Исследование, проведенное авторами, выявило следующие закономерности в уровнях интерлейкинов (IL) у беременных женщин с риском развития преэклампсии (ПЭ). Уровень IL-6, IL-17A, IL-18 был достоверно повышен у беременных с ПЭ. Наблюдалась тенденция к снижению уровня IL-4, IL-10 у женщин с риском развития преэклампсии. Эти результаты могут помочь в дальнейших ис-

Адрес для переписки:

Мусаходжаева Дилором Абдуллаевна
Институт иммунологии и геномики человека
Академии наук Республики Узбекистан
100060, Республика Узбекистан, г. Ташкент,
ул. Яхёв Гулямова, 74.
Тел.: +998 (93) 180-15-10.
E-mail: dilym@mail.ru

Address for correspondence:

Dilorom A. Musakhodzhaeva
Institute of Human Immunology and Genomics,
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
74 Yakhyo Gulyatov St
Tashkent
100060 Republic of Uzbekistan
Phone: +998 (93) 180-15-10.
E-mail: dilym@mail.ru

Образец цитирования:

Д.А. Мусаходжаева, Н.Б. Рустамова, Х.З. Садыкова
«Нарушение цитокинового баланса у беременных
женщин с преэклампсией» // Российский
иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 859-864.
doi: 10.46235/1028-7221-16953-CBI

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

For citation:

D.A. Musakhodzhaeva, N.B. Rustamova, H.Z. Sadykova
“Cytokine balance in pregnant women with preeclampsia”,
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 859-864.
doi: 10.46235/1028-7221-16953-CBI

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

DOI: 10.46235/1028-7221-16953-CBI

следованиях и разработке стратегий для предотвращения и управления преэклампсией у беременных женщин.

Ключевые слова: физиологическая беременность, патология беременности, преэклампсия, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, баланс цитокинов

CYTOKINE BALANCE IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

Musakhodzhaeva D.A.^a, Rustamova N.B.^a, Sadykova H.Z.^b

^a Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^b Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Abstract. Studies were conducted to study the levels of pro- (IL-6, IL-18, IL-17A) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines in the blood serum of pregnant women at different stages of gestation: 18-20, 28-30, and 33-38 weeks. The study involved 76 patients at risk of developing preeclampsia. Of these, 34 women developed preeclampsia, making up the main group, and 42 pregnant women had no symptoms of preeclampsia and made up the comparison group. The control group consisted of 28 somatically healthy women with a physiologically normal pregnancy. The average age of the examined patients with preeclampsia was 26.2 ± 4.3 years, and in the group of pregnant women with normal pregnancy it was 25.8 ± 4.7 years. The purpose of the study was to study the levels of cytokines IL-4, IL-6, IL-17A, and IL-18 in women with uncomplicated pregnancy and preeclampsia. These cytokines play an important role in the immune response and may be associated with the development of preeclampsia. The results of the study may help further understand the mechanisms of the disease and develop strategies for its prevention and management.

The levels of pro- (IL-6, IL-18, IL-17A) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) were studied in blood serum by ELISA using test systems of Vector-best JSC (Novosibirsk, Russia) in accordance with the manufacturer's recommendations. Statistical processing of research results was carried out using variation statistics methods. The results are presented as the sample mean (M) and standard error (m). The significance of the differences in the mean values (P) of the compared indicators was assessed using the Student t test (t). A study conducted by the authors found the following patterns in interleukin (IL) levels in pregnant women at risk of developing preeclampsia (PE). The levels of IL-6, IL-17A, and IL-18 were significantly increased in pregnant women with PE. There was a tendency to decrease the levels of IL-4, and IL-10 in women at risk of developing preeclampsia. These findings may help guide further research and development of strategies to prevent and manage preeclampsia in pregnant women.

Keywords: physiological pregnancy, pregnancy pathology, preeclampsia, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, cytokine balance

Введение

Преэклампсия – серьезное осложнение, возникающее во второй половине беременности. Это может негативно сказаться на здоровье матери и ребенка как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Также могут наблюдаться дополнительные метаболические нарушения, такие как активация системы свертывания крови, нарушение функции печени, почечная недостаточность или отек легких, особенно в случаях

тяжелого раннего заболевания. При отсутствии лечения преэклампсия может прогрессировать до генерализованных судорог или эклампсии [1].

Симптомы обычно улучшаются только после удаления плаценты, и поэтому преэклампсия остается одной из наиболее распространенных причин преждевременных родов. Беременность у человека представляет собой метаболическую и иммунную проблему для матери. Она должна обеспечить развитие полуаллогенного плода в

своей утробе, энергетические потребности которого значительно возрастают по мере прогрессирования беременности.

Недавние исследования подтверждают, что правильные воспалительные процессы и баланс окислительных реакций являются необходимыми условиями для успешного протекания беременности [5]. Плацента играет ключевую роль в этой воспалительной реакции, активно вырабатывая различные цитокины и иммуномодулирующие гормоны. Однако при преэклампсии, опасном для жизни нарушении беременности, которое характеризуется повреждением и дисфункцией материнского эндотелия, окислительным стрессом в плаценте и аберрантной экспрессией цитокинов, может развиться системная воспалительная реакция у матери. Про- и противовоспалительные цитокины играют важную роль в развитии и функционировании плаценты. Любые изменения в этих цитокинах могут быть связаны со многими нарушениями, связанными с беременностью, такими как преэклампсия. Таким образом, настоящее исследование направлено на изучение экспрессии провоспалительных (TNF α , IL-6, IL-17A, IL-18) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в плаценте и сыворотке крови беременных женщин с преэклампсией [2, 3]. Проявление признаков воспаления обусловлено действием провоспалительных цитокинов: IL-17A, IL-6, IL-18 и противовоспалительных цитокинов: IL-4, баланс между которыми жестко регулируется. И хотя цитокины действуют преимущественно локально и кратковременным образом, избыточность цитокиновой системы проявляется в том, что каждый тип клеток способен продуцировать несколько цитокинов, и каждый цитокин может секретироваться разными клетками, а измерение уровней цитокинов в сыворотке крови представляет собой одну из потенциальных оценок воспалительной реакции [1, 4].

Цель исследования – определение уровня цитокинов IL-4, IL-6, IL-17A, IL-18 у женщин с неосложненной беременностью и преэклампсией.

Материалы и методы

Мы обследовали 76 пациенток с риском развития преэклампсии в третьем триместре беременности, которые составили 2 группы: 1-ю группу составили 34 женщины, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии. 2-ю группу составили 42 пациентки, беременность которых протекала без симптомов преэклампсии. Контрольную группу составили 28 соматически здоровых женщин с физиологиче-

ски протекающей беременностью. Средний возраст обследованных пациенток с преэклампсией составил $27,2 \pm 3,8$ года, в группе беременных с физиологическим течением беременности – $26,8 \pm 4,2$ года. Уровни про- (IL-6, IL-18, IL-17A) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) исследовали в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде выборочного среднего (M) и стандартной ошибки (m). Значимость различий в средних значениях (p) сравниваемых показателей оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

Уровни про- (IL-6, IL-18, IL-17A) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) были исследованы в сыворотке крови на сроках беременности 18-20, 28-30 и 33-38 недель. Было обследовано 76 пациенток с риском развития преэклампсии в сроке беременности от 28 до 38 недель, из которых у 34 беременность осложнилась развитием преэклампсии; они составили основную группу. У 42 пациенток беременность протекала без симптомов преэклампсии, они составили группу сравнения. Контрольную группу составили 28 соматически здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Средний возраст обследованных пациенток с преэклампсией составил $26,2 \pm 4,3$ года, в группе беременных с физиологическим течением беременности – $25,8 \pm 4,7$ года.

Анализ анамнестических данных показал, что среди обследованных пациенток 34 (39,1%) были первородящими и 53 (60,1%) – многоплодными. Следует отметить, что женщины с преэклампсией имели в анамнезе воспалительные заболевания половых органов в 5-6 раз чаще, чем женщины контрольной группы, что было статистически значимым (56%, 52%, 58% против 20% соответственно) ($p < 0,01$).

Доброкачественные новообразования шейки матки чаще встречались в анамнезе женщин, осложненных ПЭ (56,0%), а у женщин с риском развития ПЭ этот показатель составил 52%. Внематочная беременность наступила у 2 (4%) женщин в контрольной группе и у 5 (10%) беременных во 2-й группе. В контрольной группе было 3

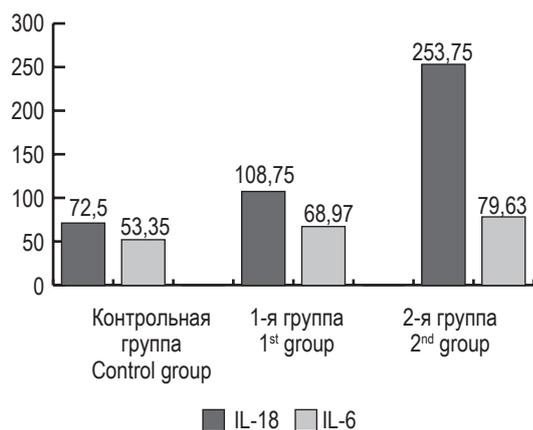


Рисунок 1. Уровень провоспалительных цитокинов у обследованных беременных женщин (пг/мл)

Figure 1. Proinflammatory cytokines levels in pregnant subjects (pg/mL)

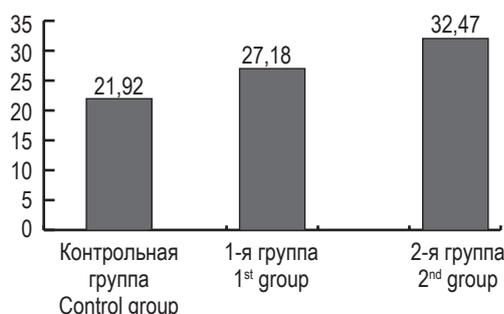


Рисунок 2. Уровень IL-17A у обследованных беременных женщин (пг/мл)

Figure 2. IL-17A levels in pregnant subjects (pg/mL)

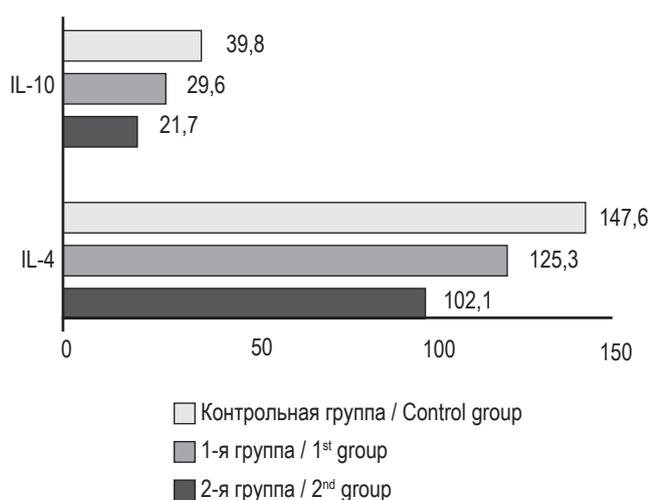


Рисунок 3. Уровень противовоспалительных цитокинов у обследованных беременных женщин (пг/мл)

Figure 3. Proinflammatory cytokines in pregnant subjects (pg/mL)

(6%) женщины с бесплодием в анамнезе и по 16% беременных женщин 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

Соматические заболевания являются серьезным фактором риска и неблагоприятным фоном для развития различных осложнений беременности, в том числе ПЭ. Таким образом, в группе беременных, осложненных ПЭ, анемия наблюдалась у 49 (98%) женщин, в то время как у беременных с риском развития ПЭ в первом и втором триместрах анемия была выявлена у 90% и 88% соответственно по сравнению с контрольной группой (78%). Заболевания щитовидной железы также были обнаружены у 78% женщин, беременность которых осложнилась ТЭЛА, у 92% беременных с риском ТЭЛА и у 58% беременных в контрольной группе.

Заболевания мочевыделительной системы были зафиксированы в анамнезе почти у каждой второй беременной женщины с ПЭ и встречались чаще, чем в контрольной группе, — 46% и 6% соответственно.

Исследования общего анализа крови показали статистически значимое снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов у беременных женщин с риском развития ПЭ и тенденцию к снижению цветового индекса у женщин с ПЭ. Такие изменения свидетельствуют о дальнейшем развитии железодефицитной анемии (ЖДА) у данной группы пациенток. Особенно выраженные изменения наблюдались у беременных 2-й группы.

Результаты наших исследований показали, что синтез IL-6 у женщин с физиологически протекающей беременностью составил в среднем $53,35 \pm 2,03$ пг/мл (рис. 1). При увеличении риска развития ТЭЛА уровень IL-6 был достоверно повышен ($p < 0,05$). Максимальное значение IL-6 наблюдалось у беременных с ТЭЛА, которое в среднем составило $79,63 \pm 3,7$ пг/мл ($p < 0,01$). Сравнительный анализ показал, что при развитии ТЭЛА уровень IL-6 достоверно выше, чем у беременных женщин с риском развития ТЭЛА ($p < 0,05$). Известно, что интерлейкин-6 (IL-6) является цитокином воспаления. Источниками выработки IL-6 являются макрофаги, активированные Т-лимфоциты, В-лимфоциты, а также клетки, не имеющие прямого отношения к иммунной системе (фибробласты, кератиноциты, хондроциты, стромальные клетки эндометрия, фолликулярные звездчатые клетки гипофиза, гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, эндотелиальные и синовиальные клетки и т. д.) [5].

Уровень IL-18 был достоверно ниже у здоровых беременных по сравнению с данными пациенток ($p < 0,05-0,001$).

Таким образом, у женщин с риском развития ПЭ (1-я группа) уровень IL-18 был достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ($p < 0,05$), а у женщин, у которых уже развился ПЭ (2-я группа), наблюдалось более выраженное повышение уровня IL-18 ($p < 0,001$) (рис. 1). Следует отметить, что уровень IL-18 у женщин с ПЭ был достоверно выше, чем у беременных с риском развития ПЭ ($p < 0,05$). Таким образом, IL-18 может быть ранним предиктором развития преэклампсии. IL-18 — это провоспалительный цитокин, который в основном синтезируется макрофагами и моноцитами и, как полагают, обладает плейотропными свойствами, такими как регулирование как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций и стимуляция иммунитета Th1.

IL-18 усиливает воспалительный процесс, стимулируя выработку $IFN\gamma$, $TNF\alpha$. Было обнаружено, что IL-18 присутствует на границе раздела матки и плода и экспрессируется в хорионе и децидуальной оболочке.

При преэклампсии наблюдался повышенный уровень IL-18 в сыворотке крови и плаценте по сравнению с нормальной беременностью, что может дать представление о патогенезе заболевания.

Уровень IL-17A в группе риска, но без развития ТЭЛА, был достоверно выше значений у женщин с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,05$). А при развитии преэклампсии наблюдалось значительно повышенное значение IL-17A ($p < 0,001$), что отражает сильную воспалительную среду (рис. 2).

Секреция IL-17A, провоспалительного цитокина, наиболее известной своей способностью активировать NF. Клетки Th17, относительно недавно обнаруженная субпопуляция Т-клеток, обладают цитокиновым профилем, отличным от Th1 и Th2 клеток. Основной функцией клеток Th17 является выработка IL-17A. Кроме того, IL-17 влияет на созревание дендритных клеток и подавление регуляторных Т-клеток (Treg), которые отвечают за поддержание иммунной толерантности.

Кроме провоспалительных цитокинов, нами были изучены показатели противовоспалительных цитокинов, которые играют также немаловажную роль в развитии воспалительного процесса. Анализ результатов исследований показал, что уровни противовоспалительных цитокинов,

IL-4 при развитии ПЭ достоверно снижаются (рис. 3).

Как видно из представленных данных на рисунке 3, наблюдалась тенденция к снижению уровня IL-4 у женщин с риском развития преэклампсии, а у беременных с развитием преэклампсии уровень IL-4 был в 1,44 раза ниже значений контрольной группы ($p < 0,05$).

Анализ данных по IL-10 показал, что его уровень у женщин с ПЭ достоверно снижен, причем минимальное значение наблюдалось у беременных женщин 1-й группы ($21,7 \pm 1,2$ пг/мл против $39,8 \pm 2,0$ пг/мл в контрольной группе, $p < 0,01$). Значение IL-10 у беременных женщин с бессимптомным течением ПЭ составило в среднем $29,6 \pm 1,7$ пг/мл ($p < 0,05$). Дефицит IL-10 может усилить в повышенный воспалительный ответ, вызванный $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$, против клеток трофобласта и плаценты. Уменьшение экспрессии IL-10 ворсинчатым трофобластом связывают с возможным усилением материнского иммунного ответа на антигены плода и неадекватным развитием плаценты при ПЭ. Продуцируемый в основном макрофагами и дендритными клетками IL-10 может быть доминирующим фактором в генезе развития ПЭ, участвуя в повреждении сосудов плаценты [6].

Многokrатно подтверждалась гипотеза, согласно которой при нормальной беременности иммунная система матери склонна к уходу от потенциально повреждающего ответа 1-го типа (Th1 — воспалительного) ко 2-му типу (Th2 — супрессорному). В случае преобладания цитокинов Th1-типа может произойти выкидыш или недостаточное внедрение трофобласта в материнские сосуды, ассоциируемое с преэклампсией и задержкой внутриутробного развития плода. В случае продуцирования малого количества цитокинов Th1-типа может происходить избыточная инвазия трофобласта, ассоциирующаяся с пузырьным заносом, приращением плаценты и хорионкарциномой. Нарушения процессов инвазии трофобласта на ранних сроках гестации приводят к реализации поздних осложнений беременности. Синтез провоспалительных цитокинов приводит к развитию воспалительной реакции и начинается системная дисфункция эндотелия сосудов матери, которая может привести к таким клиническим проявлениям ПЭ, как гипертензия, протеинурия, отеки.

Следовательно, изучение уровня цитокинов при беременности может служить прогностическим критерием развития патологии беременности, в частности, развития преэклампсии.

Заключение

С балансируемое соотношение про- и противовоспалительных цитокинов имеет важное значение для регуляции воспалительной системы матери на протяжении всей беременности. Таким образом, постепенное цитокиновое профилирование беременных женщин может быть полезным для лечения преэклампсии. У беременных с преэклампсией в плазме крови выявлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8) и достоверное

снижение противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), что свидетельствует о сдвиге цитокиновой регуляции при преэклампсии в сторону Th1-механизма. При активации Т-хелперов 1-го типа происходит повышенная продукция провоспалительных цитокинов, что ведет к нарушению эндокринно-иммунных взаимосвязей в системе мать-плод и цитопатогенным эффектам на клетки трофобласта и плаценты, что клинически проявляется не только отторжением плода, но и развитием ПЭ на поздних сроках гестации.

Список литературы / References

1. Акуленко Л.В., Дзансолова А.В., Мугадова З.В. Персонализированный подход к прогнозированию преэклампсии // Проблемы репродукции, 2017. Т. 23, № 2. С. 84-87. [Akulenko L.V., Dzansolova A.V., Mugadova Z.V. Personalized approach to predicting preeclampsia. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction*, 2017, Vol. 23, no. 2, pp. 84-87. (In Russ.)]
2. Барановская Е.И. Гипертензия у беременных и преэклампсия // Медицинские новости, 2017. № 6 (273). С. 4-7. [Baranovskaya E.I. Hypertension in pregnant women and preeclampsia. *Meditinskije novosti = Medical News*, 2017, no. 6 (273), pp. 4-7. (In Russ.)]
3. Милованов А.П. Цитотрофобластическая инвазия – важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности // Архив патологии, 2019. Т. 814. С. 5-10. [Milovanov A.P. Cytotrophoblastic invasion is the most important mechanism of placentation and pregnancy progression. *Arkhiv patologii = Pathology Archive*, 2019, Vol. 81, no. 4, pp. 5-10. (In Russ.)]
4. Просмотр на Publisher Site | Google Scholar. Dinarello C.A. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Semin. Immunol.*, 2013, Vol. 25, no. 6, pp. 389-393.
5. Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование // Практическая медицина, 2018. Т. 16, № 6. С. 45-51. [Yusupova Z.S., Novikova V.A., Olenev A.S. Modern ideas about preeclampsia – pathogenesis, diagnosis, prognosis. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2018, Vol. 16, no. 6, pp. 45-51. (In Russ.)]
6. Overton E., Tobes D., Lee A. Preeclampsia diagnosis and management. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2022. Vol. 36, no 1. pp. 107-121.

Авторы:

Мусаходжаева Д.А. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией иммунологии репродукции, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Рустамова Н.Б. — базовый докторант, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Садыхова Х.З. — директор Филиала государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка», г. Ташкент, Республика Узбекистан

Authors:

Musakhodzhaeva D.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Reproductive Immunology, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Rustamova N.B., Basic Doctoral Student (PhD), Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Sadykova H.Z., Director of the Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health, Republic of Uzbekistan

Поступила 26.03.2024

Отправлена на доработку 30.03.2024

Принята к печати 03.04.2024

Received 26.03.2024

Revision received 30.03.2024

Accepted 03.04.2024