

СИНТЕЗ ЦИТОКИНОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Хамдамов Б.З.¹, Турдыева Д.О.¹, Рустамова Н.Б.²

¹ Бухарский государственный медицинский университет, г. Бухара, Республика Узбекистан

² Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Резюме. Статья посвящена изучению уровня про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с физиологически протекающей беременностью, что имеет большое значение в акушерстве. Изучение синтеза цитокинов позволяет выявить нарушения течения беременности, что имеет важное практическое значение. Авторами проведено исследование уровня цитокинов у женщин с физиологически протекающей беременностью. Цель исследования: изучить сывороточную концентрацию провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF α , IFN γ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в динамике физиологически протекающей беременности.

У 94 женщин с физиологически протекающей беременностью, находившихся на учете консультативных поликлиник № 14, № 26 и № 28 г. Бухара, проводили изучение уровня сывороточных цитокинов. Возраст беременных женщин колебался от 21 до 37 лет, составляя в среднем 26,3 \pm 1,5 года. При составлении групп по триместрам беременности было выявлено, что у 35 женщин был I триместр беременности; у 31 – II триместр и у 28 женщин – III триместр беременности. Контрольную группу оставили 30 практически здоровых небеременных женщин, которые были сопоставимы по возрасту. Уровень цитокинов 1 β , IL-6, TNF α , IFN γ , IL-4, IL-10 определяли в сыворотке периферической крови с помощью набора реагентов производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) методом ИФА по предложенной производителем инструкции. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента, используя стандартный пакет статистических программ Windows 2000.

Было выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IFN γ , TNF α) в ранние сроки гестации по сравнению с данными здоровых небеременных женщин, которое сохранялось и во второй половине беременности на фоне повышения противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10). В третьем триместре беременности наблюдалось дальнейшее увеличение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IFN γ). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что на уровне цитокиновой сети существуют механизмы фетопротекции, нарушение которых может быть причиной патологии беременности.

Ключевые слова: беременные женщины, физиологическая беременность, кровь, сыворотка, цитокины, дисбаланс

Адрес для переписки:

Рустамова Назокат Бахтиёровна
Институт иммунологии и геномики человека
Академии наук Республики Узбекистан
100060, Республика Узбекистан, г. Ташкент,
ул. Яхёё Гулямова, 74.
Тел.: +998 (93) 588-99-65.
E-mail: nozam91@mail.ru

Address for correspondence:

Nazokat B. Rustamova
Institute of Human Immunology and Genomics,
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
74 Yahyo Gulyamov St
Tashkent
100060 Republic of Uzbekistan
Phone: +998 (93) 588-99-65.
E-mail: nozam91@mail.ru

Образец цитирования:

Б.З. Хамдамов, Д.О. Турдыева, Н.Б. Рустамова
«Синтез цитокинов при физиологически протекающей
беременности» // Российский иммунологический
журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 853-858.
doi: 10.46235/1028-7221-16954-SOC

© Хамдамов Б.З. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

B.Z. Khamdamov, D.O. Turdyeva, N.B. Rustamova “Synthesis
of cytokines during physiological pregnancy”, *Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2024,
Vol. 27, no. 4, pp. 853-858.
doi: 10.46235/1028-7221-16954-SOC

© Khamdamov B.Z. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16954-SOC

SYNTHESIS OF CYTOKINES DURING PHYSIOLOGICAL PREGNANCY

Khamdamov B.Z.^a, Turdyeva D.O.^a, Rustamova N.B.^b

^a Bukhara State Medical University, Bukhara, Republic of Uzbekistan

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

Abstract. The article is devoted to the study of the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with a physiological pregnancy, which is of great importance in obstetrics. Studying the synthesis of cytokines makes it possible to identify disturbances in the course of pregnancy, which is of great practical importance. The authors conducted a study of the level of cytokines in women with physiological pregnancy. Purpose of the study: to study the serum concentration of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF α , IFN γ) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in the dynamics of physiological pregnancy.

The level of serum cytokines was studied in 94 women with a physiologically progressing pregnancy, who were registered with advisory clinics No. 14, No. 26, and No. 28 in Bukhara. The age of pregnant women ranged from 21 to 37 years, averaging 26.3 ± 1.5 years. When compiling groups by trimester of pregnancy, it was revealed that: 35 women were in the first trimester of pregnancy; in 31 – the second trimester; and in 28 women – the third trimester of pregnancy. The control group consisted of 30 practically healthy non-pregnant women who were comparable in age. The levels of cytokines 1 β , IL-6, TNF α , IFN γ , IL-4, and IL-10 was determined in peripheral blood serum using a set of reagents produced by Cytokin LLC (St. Petersburg, Russia) using the ELISA method according to the manufacturer's instructions. Statistical processing of the obtained results was carried out using Student's t-test using the standard Windows 2000 statistical software package. An increase in the level of proinflammatory cytokines (IFN γ , TNF α) was detected in the early stages of gestation compared with data from healthy non-pregnant women, which persisted in the second half of pregnancy against the background of an increase in anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10). In the third trimester of pregnancy, a further increase in the serum level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α , IFN γ) was observed. The results of the studies indicate that at the level of the cytokine network there are mechanisms of fetoprotection, the violation of which can be the cause of pregnancy pathology.

Keywords: pregnant women, physiological pregnancy, blood, serum, cytokines, imbalance

Введение

Беременность – физиологический процесс, во время которого действуют особые механизмы, регулирующие взаимоотношения между аллогенными организмами. Благодаря наличию комплекса иммунологических механизмов, действующих начиная с самых ранних сроков беременности, материнский организм не отторгает эмбрион, который является по сути полуаллогенным трансплантатом, обладающим продуктами отцовских генов – уникальными дифференцировочными антигенами [1, 2, 3]. Специфическая перестройка материнского организма, обеспечивающая нормальное развитие и выживание плода, сопровождается морфологическими и функциональными изменениями в иммунной системе беременной [4, 5]. Одна из важнейших физиологических функций цитокинов в организме – регуляция эмбриогенеза, закладка и развитие органов иммунной системы. Они обеспечивают процесс межклеточной кооперации, способствуя пролиферации, дифференцировке, активации и гибели лимфоидных клеток, а также процессы

гемопоеза, ангиогенеза, нейроиммуноэндокринных взаимоотношений [6, 7, 8].

Среди диагностических показателей представляет интерес оценка цитокинового статуса при физиологически протекающей беременности, поскольку изменения сывороточной концентрации цитокинов, обладающих многочисленными биологическими эффектами, способны быть индикаторами системных иммунных расстройств и патологии беременности [9, 10, 11].

Целью данного исследования явилось изучить сывороточную концентрацию провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF α , IFN γ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в динамике физиологически протекающей беременности.

Материалы и методы

У 94 женщин с физиологически протекающей беременностью, находившихся на учете консультативной поликлиники № 26 г. Ташкента, проводили изучение уровня сывороточных цитокинов. Возраст беременных женщин колебался от 21 до 37 лет, составляя в среднем $26,3 \pm 1,5$ года. При

составлении групп по триместрам беременности было выявлено, что у 35 женщин был I триместр беременности; у 31 – II триместр и у 28 женщин – III триместр беременности. Контрольную группу оставили 30 практически здоровых небеременных женщин, которые были сопоставимы по возрасту.

Уровень цитокинов 1β , IL-6, $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IL-4, IL-10 определяли в сыворотке периферической крови с помощью набора реагентов производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) методом ИФА по предложенной производителем инструкции. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента, используя стандартный пакет статистических программ Windows 2000.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что при физиологически протекающей беременности имеет место однонаправленное изменение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов на протяжении всего периода гестации (табл. 1). Максимальное напряжение основных регуляторных систем организма происходит в первом триместре беременности, где выявлено достоверное повышение уровня всех исследованных цитокинов. Уровень IL-1 β повышался в первом триместре беременности в 7,8 раза ($p < 0,01$). Второй и третий триместр характеризовался дальнейшим повышением этого интерлейкина в периферической крови, уровень которого максимально повышался в 8,6 раза в третьем триместре ($p < 0,001$).

Полученные нами данные свидетельствуют, что в первом триместре беременности продукция противовоспалительного цитокина IL-4 резко возрастает. Так, уровень IL-4 превышал значения контрольной группы в 11 раз – $230\pm 6,5$ пкг/мл против значений небеременных женщин $20,9\pm 2,4$ пкг/мл, $p < 0,001$ (рис. 1).

Во втором триместре беременности уровень IL-1 β повысился до 183 ± 15 пкг/мл ($p < 0,001$), оставаясь в 8,5 раза выше значений небеременных женщин и в III триместре – до $185\pm 19,0$ пкг/мл, $p < 0,001$. При анализе продукции IL-4 выявлено постепенное снижение уровня без скачка во втором триместре беременности, но также оставаясь повышенным почти в 7 раз по сравнению с группой небеременных женщин: $190\pm 17,4$ пкг/мл, $140\pm 18,4$ пкг/мл соответственно против $20,9\pm 2,4$ пкг/мл, $p < 0,001$.

Вполне вероятно, что усиление продукции цитокинов периферическими моноцитами отражает общий характер их активации, но не способствует развитию воспалительного ответа. Возможно, при беременности активированные периферические моноциты развивают реакции, в большей степени направленные на сдерживание воспаления, чему способствует высокий уровень продукции IL-4 и IL-10 ($42,6\pm 2,9$ пкг/мл, $38,5\pm 2,5$ пкг/мл и $39,8\pm 2,8$ пкг/мл в I, II и III триместрах беременности соответственно против $13,7\pm 0,8$ пкг/мл в группе небеременных, $p < 0,01$). Известно, что IL-4 блокирует синтез IL-1 и участвует в дифференцировке клеток в синергизме с IL-5 и IL-12 [5, 7, 9]. Интерлейкин-4 синтезируется активированными Th2, что свидетельствует о включении иммунных реакций материнского организма, связанных с Th2-зависимым путем. По

ТАБЛИЦА 1. ЦИТОКИНЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ ($M\pm m$)

TABLE 1. CYTOKINES DURING PHYSIOLOGICAL PREGNANCY ($M\pm m$)

Цитокины Cytokines	Контрольная группа Control group	Сроки гестационного периода Gestational period		
		I триместр I trimester	II триместр II trimester	III триместр III trimester
IL-1 β	21,5 \pm 2,2	168,0 \pm 8,9*	183 \pm 15*	185,0 \pm 19,0*
IL-4	20,9 \pm 2,4	230,0 \pm 6,5*	190,0 \pm 17,4*	140,0 \pm 18,4* ^{1,2}
IL-6	22,8 \pm 2,5	41,3 \pm 2,3*	78,2 \pm 3,6* ¹	54,4 \pm 2,9* ^{1,2}
IL-8	16,3 \pm 1,9	104,0 \pm 3,7*	29,8 \pm 1,7* ¹	19,5 \pm 1,9* ^{1,2}
IL-10	13,7 \pm 0,8	42,6 \pm 2,9*	38,5 \pm 2,5*	39,8 \pm 2,0*
$TNF\alpha$	25,6 \pm 2,3	36,8 \pm 2,4*	39,4 \pm 2,4*	48,3 \pm 3,1* ²
$IFN\gamma$	18,7 \pm 2,7	29,1 \pm 2,5*	26,8 \pm 2,5*	31,4 \pm 2,4* ²

Примечание. * – значения достоверны по отношению к группе небеременных. *¹ – значения достоверны по отношению к I триместру беременности. *² – значения достоверны по отношению ко II триместру беременности ($p < 0,05-0,001$).

Note. *, values are reliable in relation to the non-pregnant group. *¹, values are reliable in relation to the first trimester of pregnancy. *², values are reliable in relation to the second trimester of pregnancy ($p < 0.05 - 0.001$).

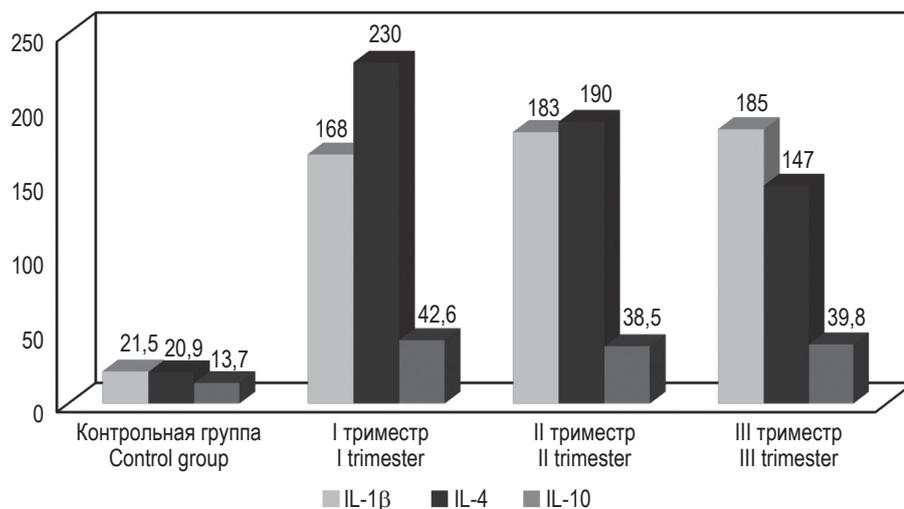


Рисунок 1. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, пг/мл

Figure 1. Level of pro- and anti-inflammatory cytokines, pg/mL

современным представлениям, физиологическое развитие беременности сопровождается смещением системного иммунного ответа в сторону Th2-доминирования, что ослабляет и подавляет неблагоприятные клеточноопосредованные реакции материнского организма в отношении плода [5, 9].

Полученные результаты подтверждают данные других авторов, выявивших повышение уровня IL-4 и IL-10 в первую половину беременности [1, 3].

Как известно, IL-10 является многофункциональным цитокином, регулирующим функцию не только Т-клеток, но и моноцитов/макрофагов и NK [4, 5]. Недавно было показано, что IL-10 продуцируется регуляторными CD4⁺CD25⁺ лимфоцитами. Супрессорное воздействие его на клетки реализуется различными путями: непосредственным подавлением выработки провоспалительных цитокинов, угнетением экспрессии антигенпрезентирующих молекул и через индукцию синтеза IL-1ra [7, 8].

Интерес большинства ученых, занимающихся иммунологией репродукции, долгое время был сконцентрирован на проблеме Th1/Th2-шифта при беременности. В настоящее время уже нет сомнений в том, что усиление реакций Th2-типа не является основным механизмом иммунорегуляции во время беременности [9, 10].

Однако большинство исследователей считают момент усиления влияния цитокинов Th2-типа важным фактором в поддержании иммунологического равновесия при беременности [7, 11]. Мы придерживаемся их мнения.

Как видно из рисунка 2, наступление беременности характеризуется практически одинаковым уровнем увеличения IL-6 (в 1,5 раза) и IFN γ (в 1,6 раза) в первом триместре беременности: 41,3 \pm 2,3 пкг/мл и 29,1 \pm 2,5 пкг/мл

против значений группы небеременных женщин – 27,9 \pm 2,5 пкг/мл и 18,7 \pm 2,7 пкг/мл соответственно, $p < 0,01$.

Но в дальнейшем секреция этих цитокинов в процессе гестации имеет разнонаправленные значения. Так, уровень IL-6 во втором триместре достоверно повышался относительно начального периода гестации – 78,2 \pm 3,6 пкг/мл ($p < 0,05$), а в третьем триместре значительно снизился, оставаясь, однако, повышенным относительно контрольных значений – 22,8 \pm 2,5 пкг/мл, ($p < 0,05$).

А секреция IFN γ во втором триместре несколько снизилась – 26,8 \pm 2,5 пкг/мл- относительно первого триместра, а затем повысилась практически до значений первого триместра – 31,4 \pm 2,4 пкг/мл.

IL-8 продуцируется различными типами клеток и играет неоднозначную роль при беременности, являясь с одной стороны провоспалительным, а с другой – защитным цитокином, обеспечивающим ангиогенез и защиту плацентарных оболочек. Наши данные показали резкое увеличение уровня этого цитокина с наступлением беременности – 104,6 \pm 4,7 пкг/мл по сравнению с небеременными – 16,3 \pm 1,9 пкг/мл, $p < 0,001$. По-видимому, высокое содержание IL-8 связано не только с иммунокомпетентными клетками, а с другими продуцентами IL-8, такими как эндотелиоциты, фибробласты и др. [9].

С прогрессированием беременности уровень IL-8 в III триместре приблизился к значениям небеременных женщин ($p < 0,01$).

Динамика изменений концентрации TNF α , запускающего каскад провоспалительных цитокинов, обнаруживала следующие особенности. В начале гестационного процесса уровень TNF α повышался в 1,2 раза по сравнению с аналогичным показателем вне беременности ($p < 0,05$). Во втором триместре наблюдалось дальнейшее по-

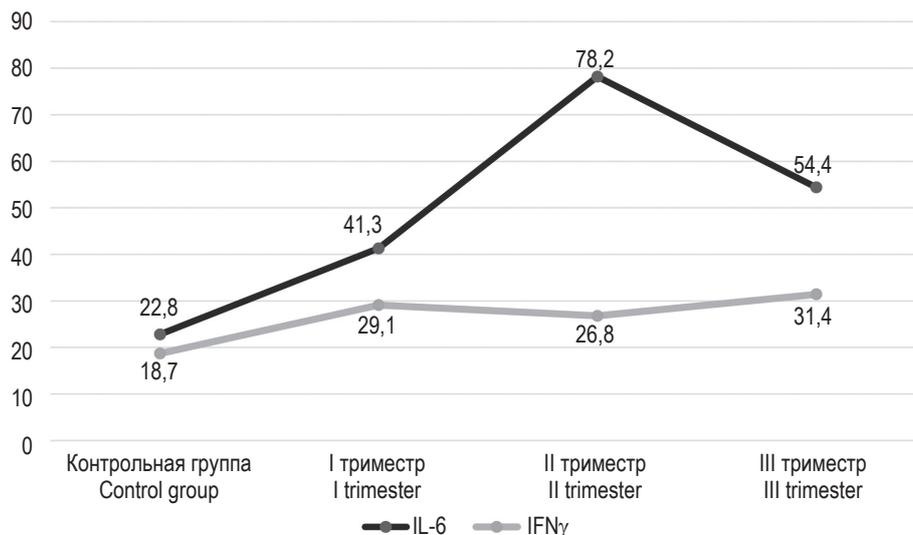


Рисунок 2. Уровень IL-6 и IFN γ в динамике физиологической беременности, пг/мл

Figure 2. IL-6 and IFN γ levels in the dynamics of physiological pregnancy, pg/mL

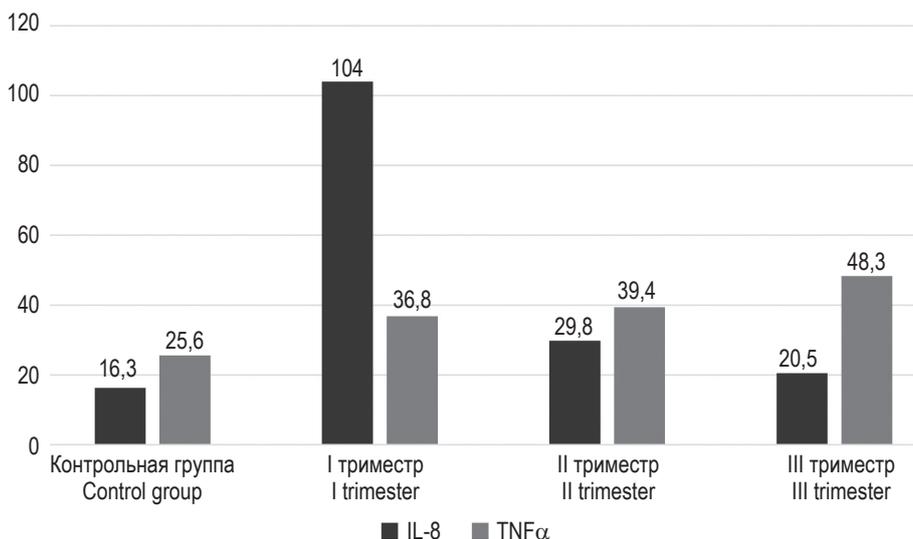


Рисунок 3. Уровень IL-8 и TNF α в динамике физиологической беременности, пг/мл

Figure 3. IL-8 and TNF α levels in the dynamics of physiological pregnancy, pg/mL

вышение уровня TNF α ($p < 0,05$), максимальное значение которого было зафиксировано в третьем триместре ($p < 0,01$). Повышенный уровень TNF α , вероятно, необходим для поддержания выработки других провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1 β .

Заключение

Таким образом, содержание классических провоспалительных цитокинов, повышаясь в ранние сроки гестации, либо сохранялось во второй половине беременности на прежнем уровне (IFN γ , TNF α) на фоне повышения провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), которые

играют важную роль в реализации противовоспалительных реакций, либо достоверно повышалось, что свидетельствует о формировании своеобразной формы иммунной толерантности периферического типа, направленного на сохранение генетически чужеродного плода. Увеличение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF α , IFN γ в третьем триместре позволяет констатировать состояние повышенной активации иммунокомпетентных клеток в первом триместре беременности в ответ на рост антигенной нагрузки со стороны плода. Одновременное повышение в первом триместре уровня IL-4 и IL-10 отражает влияние фак-

тора, ограничивающего системную активацию материнского организма путем ингибирования усиленной продукции провоспалительных цитокинов. Данное состояние постепенно нормализуется во второй половине гестационного процесса, обеспечивая адекватное развитие плода и успешное вынашивание беременности.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что на уровне цитокиновой сети существуют механизмы фетопротекции, нарушение которых может быть причиной невынашивания, особенно в критические периоды развития беременности.

Список литературы / References

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 560 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 560 p.
2. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. Хемокины, их рецепторы и особенности развития иммунного ответа // Вестник российской Военно-медицинской академии, 2017. № 2 (58). С. 182-187. [Moskalev A.V., Rudoy A.S., Archel V.Ya. Chemokines, their receptors and features of the development of the immune response. *Vestnik rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2017, no 2 (58), pp. 182-187. (In Russ.)]
3. Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы) // Медицинский вестник Юга России, 2013. № 4. С 16-21. [Nefedova D.D., Linde V.A., Levkovich M.A. Immunologicheskiye aspekty beremennosti (obzor literatury). *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*, 2013, no. 4, pp. 16-21. (In Russ.)]
4. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В., Посисеева Л.В., Панова И.А.. Иммунологическая загадка беременности. Иваново: МИК, 2005. 272 с. [Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S., Kudryashova A.V., Posiseeva L.V., Panova I.A.. The immunological mystery of pregnancy]. Ivanovo: MIK, 2005. 272 p.
5. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Анциферова Ю.С., Панова И.А., Крошкина Н.В. Системные и локальные механизмы регуляции иммунного ответа при неосложненной беременности // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя» (Москва, 12-15 окт. 2004 г.). М., 2004. С. 323. [Sotnikova N.Yu., Kudryashova A.V., Antsiferova Yu.S., Panova I.A., Kroshkina N.V. Systemic and local mechanisms of regulation of the immune response during uncomplicated pregnancy. Materials of the IV Russian Forum "Mother and Child" (Moscow, October 12-15, 2004)]. Moscow, 2004, p. 323.
6. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: изд. РАМН, 2003. 340 с. [Sukhikh G.T., Vanko L.V. Immunology of pregnancy]. Moscow: RAMS, 2003. 340 p.
7. Тесакова М.Л., Небышинец Л.М., Мельник Е.В., Малолеткина О.Л., Иванчик Г.И. Прогнозирование исхода индукции родов по уровням цитокинов в цервикальном секрете // Охрана материнства и детства, 2013. №2 (22). С. 47-51. [Tesakova M.L., Nebyshinets L.M., Melnik E.V., Maloletkina O.L., Ivanchik G.I. Prediction of the outcome of labor induction based on the levels of cytokines in cervical secretions. *Okhrana materinstva i detstva = Protection of Motherhood and Childhood*, 2013, no. 2 (22), pp. 47-51. (In Russ.)]
8. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуниетет беременной женщины. М.: Медицинская книга, 2003. 225 с. [Shmagel K.V., Chereshevnev V.A. Immunity of a pregnant woman]. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2003. 225 p.
9. Cheng S.B., Sharma S. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2015, Vol. 73, no. 6, pp. 487-500.
10. Duhig K., Chappell L.C., Shennan A.H. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet. Med.*, 2016, Vol. 9, no. 3, pp. 113-116.
11. Piccinni M.P., Lombardelli L., Logiodice F., Kullolli O., Romagnani S., Le Bouteiller P. T-helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy. *Clin. Mol. Allergy.*, 2015, Vol. 13, no. 1, 9. doi: 10.1186/s12948-015-0015-y.

Авторы:

Хамдамов Б.З. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии, Бухарский государственный медицинский университет, г. Бухара, Республика Узбекистан

Турдыева Д.О. — самостоятельный соискатель, Бухарский государственный медицинский университет, г. Бухара, Республика Узбекистан

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

Authors:

Khamdamov B.Z., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Faculty and Hospital Surgery, Bukhara State Medical University, Bukhara, Republic of Uzbekistan

Turdyeva D.O., Independent Research, Bukhara State Medical University, Bukhara, 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

Поступила 27.03.2024

Отправлена на доработку 30.03.2024

Принята к печати 03.04.2024

Received 27.03.2024

Revision received 30.03.2024

Accepted 03.04.2024