

Влияние дисбаланса цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови женщины на развитие преждевременных родов

И.И. Крукиер, М.А. Левкович, А.Ф. Михельсон, Е.Ю. Лебеденко, Л.Л. Ерджанян, А.А. Михельсон, Г.В. Смолянинов, Н.Н. Попова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону



Цель исследования: изучение продукции цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови при физиологической и осложненной беременности и их влияния на развитие преждевременных родов.

Дизайн: проспективное открытое сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 118 женщин, из них 70 с физиологическим течением беременности и 48 с преждевременными родами в 35–37 недель на фоне плацентарной недостаточности. В сыворотке крови и околоплодных водах методом иммуноферментного анализа изучено содержание цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-10.

Результаты. Установлены увеличение в околоплодных водах уровней ФНО- α в 3 раза, ИЛ-12 — в 2,5 раза, ИЛ-6 — в 2,3 раза по сравнению с таковыми при физиологической беременности и падение уровня ИЛ-10 в 2,5 раза. Продукция сывороточных цитокинов имела однонаправленную динамику в группе женщин с преждевременными родами, но менее выраженную, чем в околоплодных водах: уровень ИЛ-12 был повышен в 2 раза, ФНО- α — в 1,7 раза, ИЛ-1 β — в 1,6 раза, ИЛ-6 — в 1,5 раза. Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови была уменьшена в 2,5 раза.

Заключение. Полученные данные позволяют высказать предположение об участии исследованных цитокинов в развитии процессов клеточной дезинтеграции. При этом значимую роль играют изменения их содержания в околоплодных водах, косвенно указывающие на плодородное происхождение регистрируемых изменений и на влияние плода на инициацию родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, околоплодные воды, сыворотка крови, фактор некроза опухоли α , интерлейкины.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Крукиер И.И., Левкович М.А., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Ерджанян Л.Л., Михельсон А.А., Смолянинов Г.В., Попова Н.Н. Влияние дисбаланса цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови женщины на развитие преждевременных родов // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-19-22

The Impact of Impaired Serum and Amniotic Fluid Cytokine Profiles on the Risk of Preterm Delivery

I.I. Krukier, M.A. Levkovich, A.F. Mikhelson, E.Yu. Lebedenko, L.L. Erdzhanyan, A.A. Mikhelson, G.V. Smolyaninov, N.N. Popova

Rostov State Medical University, Russian Ministry of Health; 43 Mechnikov St., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012



Study Objective: To evaluate cytokine production in the amniotic fluid and maternal serum in normal and complicated pregnancies and their impact on the risk of preterm delivery.

Study Design: This was a prospective, open-label, comparative study.

Materials and Methods: One hundred and eighteen women were examined in the study, including 70 women with normal pregnancies and 48 women with placental insufficiency, who had preterm deliveries at 35–37 weeks. The following cytokines were measured in the maternal serum and amniotic fluid by immunofluorescence analysis: tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukins (IL) IL-1 β , IL-6, IL-12, and IL-10.

Study Results: In the women with preterm deliveries amniotic levels of TNF- α , IL-12, and IL-6 were 3, 2.5, and 2.3 times higher, respectively, and those of IL-10 were lower by a factor of 2.5, than in the women with normal pregnancies. Similar but not as marked trends were observed in serum cytokine production in the women with preterm deliveries: levels of IL-12, TNF- α , IL-1 β , and IL-6 were 2, 1.7, 1.6, and 1.5 times higher, respectively. Serum levels of IL-10 were lower by a factor 2.5.

Conclusion: The study data suggest that these cytokines play a certain role in the development of cell disintegration. Changes in their levels in the amniotic fluid is a key factor, serving as an indirect indicator that these changes are of fetal origin and that the fetus influences the initiation of labor.

Keywords: preterm delivery, amniotic fluid, blood serum, tumor necrosis factor α , interleukins.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Krukier I.I., Levkovich M.A., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu., Erdzhanyan L.L., Mikhelson A.A., Smolyaninov G.V., Popova N.N. The Impact of Impaired Serum and Amniotic Fluid Cytokine Profiles on the Risk of Preterm Delivery. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-19-22

Ерджанян Лиана Левоновна — младший научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. eLIBRARY.RU SPIN: 3558-9049. E-mail: docerdzhanian@gmail.com

Крукиер Ирина Ивановна — д. б. н., ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. eLIBRARY.RU SPIN: 4975-1350. E-mail: biochem@rniiar.ru (Окончание на с. 20.)

Разностороннее изучение причинно-следственных связей и попытки медикаментозного решения проблемы преждевременных родов не привели к значимому снижению их частоты и улучшению исходов. Это заставляет исследователей отказаться от попыток быстрого и, как пока-зало время, поверхностного решения вопроса и начать углубленно изучать иммунологические и биохимические процессы, сопровождающие эту патологию.

В последнее время все больше внимания уделяется цитокинам, участвующим в межклеточных и межсистемных взаимодействиях, дифференцировке и функциональной направленности активности клеток, а также в других процессах. К общим свойствам цитокинов, объединяющим их в единую самостоятельную систему регуляции, относятся индуцибельный характер синтеза и саморегуляция их продукции, отсутствие антигенной специфичности и взаимозаменяемость биологического действия [1].

В период гестации отмечается значительная модификация цитокиновой сети [2]. Тесно связанные между собой представители этого класса низкомолекулярных индуцибельных белков активно продуцируются клетками в ответ на действие различных факторов и образуют единую структурно-функциональную систему, в составе которой координированно регулируется действие отдельных ее компонентов [3]. Синтез цитокинов в биологических жидкостях может изменяться при различных функциональных и патологических состояниях.

К числу наиболее важных цитокинов относятся провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИЛ-6) и ФНО- α . ФНО- α , в свою очередь, индуцирует синтез ИЛ-1 β и ИЛ-6 и обладает уникальной способностью саморегуляции по принципу обратной связи с ИЛ-10. Особый интерес представляет ИЛ-6 в связи с его разнообразными эффектами и участием в регуляции функций эндокринной системы и обмена веществ [4].

Одним из наиболее важных противовоспалительных интерлейкинов считают ИЛ-10, продукция которого может подавляться другим интерлейкином — ИЛ-12 [5, 6].

Интерлейкины являются непременными составляющими всех биологических жидкостей организма, в том числе и околоплодных вод.

Содержание цитокинов в околоплодной среде, а также в сыворотке крови отражает состояние цитокинового баланса в гестационных тканях [7], поэтому определение их уровня имеет высокую информативную ценность для суждения о течении беременности и внутриутробного развития плода.

Имеющиеся в литературе сведения об изменении цитокинового статуса в биологической системе «мать — плацента — плод» при разных осложнениях гестации и преждевременном ее прерывании весьма противоречивы [8].

В настоящее время не вызывает сомнений, что преждевременные роды — следствие не одной, а многих причин, приводящих к несвоевременному усилению маточной активности, которая, в свою очередь, регулируется суммированным действием различных биоактивных компонентов. При этом снижение продукции одного из ее ингибиторов или повышение продукции стимуляторов может обусловить преждевременную контрактильную активность миометрия и привести к прерыванию беременности [9].

В связи с вышеизложенным **целью настоящей работы** стало изучение продукции цитокинов околоплодных вод, сыворотки крови при физиологической и осложненной беременности и их влияния на развитие преждевременных родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное открытое сравнительное исследование включены 118 беременных в возрасте 20–28 лет, проходившие обследование в 2015–2017 гг. на базе клинических подразделений Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (руководитель — д. м. н., проф. А.А. Лебедеко) и подписавшие информированное согласие на расширенный протокол исследования. Нами составлены две группы: в контрольную вошли 70 женщин с физиологическим течением беременности и родов, в основную — 48 женщин, беременность у которых закончилась преждевременными родами в сроке 35–37 недель и протекала на фоне плацентарной недостаточности.

Диагноз плацентарной недостаточности у беременных этой группы был поставлен на основании клинико-лабораторного обследования, включающего ультразвуковые, кардиотокографические, гормональные исследования и биохимическое определение в сыворотке крови специфического плацентарного изофермента глутаматдегидрогеназы [10].

Критериями включения в исследование служили возраст от 18 до 28 лет, первая, одноплодная беременность с физиологическим течением или осложнившаяся плацентарной недостаточностью и завершившаяся преждевременными родами.

Критерии исключения: повторнородящие, повторнородящие; беременные с врожденными пороками развития, в том числе с аномалиями строения мочеполовой системы, а также

Лебедеко Елена Юрьевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: lebedenko@mail.ru

Левкович Марина Аркадьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. E-mail: xlma@mail.ru

Михельсон Александр Феликсович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 4697-6520. E-mail: michelson.a.f.@mail.ru

Михельсон Артур Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. eLIBRARY.RU SPIN: 4361-0385. E-mail: Artur.Mikhelson@gmail.com

Попова Наталья Николаевна — к. м. н., научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. E-mail: solomea2017@yandex.ru

Смолянинов Георгий Валентинович — к. м. н., старший научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. eLIBRARY.RU SPIN: 1849-3132. E-mail: solomea2017@yandex.ru
(Окончание. Начало см. на с. 19.)

с врожденными пороками развития и хромосомными аномалиями у плода; с декомпенсированными формами экстрагенитальной и эндокринной патологии; беременные после программ ВРТ; отказавшиеся от участия в исследовании.

Материалом для исследования в обеих группах служили околоплодные воды и сыворотка крови, взятые в родах при соблюдении холодового режима, в которых определяли уровни ФНО-α, ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-1β методом иммуноферментного анализа, используя коммерческие наборы (R&D systems, США).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1) фирмы StatSoft Inc. Однородность дисперсий оценивали по критерию Фишера. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для измерения степени связи между изученными показателями рассчитывали коэффициент корреляции (r) по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический анализ показал, что беременные женщины были сопоставимы по возрасту, соматическому и гинекологическому статусу. В становлении и характере менструальной функции у данных женщин не отмечались нарушения менструального цикла до наступления настоящей беременности. Среди экстрагенитальных заболеваний чаще всего встречались нарушения функционирования ЖКТ (58,1%), а также болезни мочевыделительной системы (23,6%) и системы крови (12,9%). Заболевания ЖКТ были представлены в основном гастритом и гастродуоденитом, заболевания мочевыделительной системы — циститами и пиелонефритами, заболевания сердечно-сосудистой системы — хронической венозной недостаточностью.

Полученные результаты исследования продукции цитокинов в околоплодных водах и сыворотке крови матери представлены в таблице и на рисунке.

Из таблицы видно, что наиболее высокий уровень при физиологической беременности характерен для ИЛ-12, как в околоплодных водах, так и в сыворотке крови. Затем в убывающем порядке следуют концентрации в околоплодных водах ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-10 и ИЛ-1β.

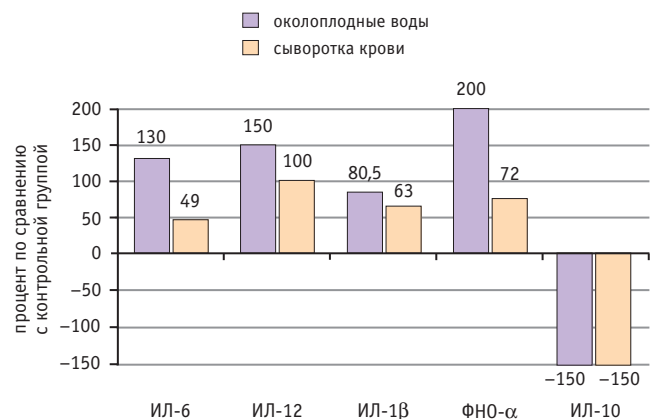
Следует отметить, что в сыворотке крови содержание ИЛ-6 значительно ниже по сравнению с таковым в околоплодных водах (его уровень снижен примерно в 10 раз), что, по-видимому, подтверждает роль плодовых источников в формировании состава околоплодных вод. Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови по сравнению с амниотической жидкостью был больше в 1,4 раза.

Выявленные данные, очевидно, связаны с повышающимися потребностями плода к концу беременности и необходимостью подготовки к родовой деятельности.

В околоплодных водах при преждевременных родах наиболее сильно были повышены уровни ФНО-α (в 3 раза), ИЛ-12 (в 2,5 раза) и ИЛ-6 (в 2,3 раза) (для всех показателей $p < 0,001$) по сравнению с физиологической беременностью. Напротив, концентрация ИЛ-10 резко уменьшается, как в околоплодных водах, так и в сыворотке крови у женщин основной группы, в среднем в 2,5 раза ($p < 0,05$).

Усиление продукции ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-1β и снижение таковой ИЛ-10 в околоплодных водах женщин с преждевременными родами нарушает баланс в меж- и внутриклеточной цитокиновой сети и, очевидно, сказывается на многих биохимических процессах, происходящих во всей системе «мать — плацента — плод».

Рис. Изменение содержания цитокинов в околоплодных водах и сыворотке крови женщин при преждевременных родах (в процентах по сравнению с контрольной группой)



Таблица

Содержание цитокинов в околоплодных водах и сыворотке крови женщин при физиологической беременности и преждевременных родах, $M \pm m$

Показатели, пг/мл	Околоплодные воды		Сыворотка крови	
	контрольная группа (n = 40)	основная группа (n = 28)	контрольная группа (n = 30)	основная группа (n = 20)
ИЛ-6	187,2 ± 19,3	435,5 ± 36,6*	19,6 ± 1,0	29,3 ± 1,1**
ИЛ-1β	10,3 ± 1,4	18,6 ± 2,1**	8,2 ± 0,5	13,4 ± 0,8***
ИЛ-12	235,4 ± 25,6	598,4 ± 67,5*	368,5 ± 11,3	718,2 ± 21,3***
ИЛ-10	52,6 ± 6,1	20,7 ± 5,2**	73,6 ± 1,3	28,9 ± 1,2**
ФНО-α	10,5 ± 0,5	31,5 ± 1,3*	12,1 ± 0,7	20,8 ± 1,1***

Примечания.

1. Отличия от показателей при физиологической беременности статистически значимы: (*) — $p < 0,001$; (**) — $p < 0,05$; (***) — $p < 0,01$.

2. Здесь и в рисунке: ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли.

Продукция сывороточных цитокинов имела однонаправленную динамику у женщин с преждевременными родами, но менее выраженную, чем в околоплодных водах. Более существенно увеличилось по сравнению с показателями при физиологических родах уровни ИЛ-12 (в 2 раза), ФНО- α (в 1,7 раза) и ИЛ-1 β (в 1,6 раза) (для всех показателей $p < 0,01$), незначительно изменился уровень ИЛ-6 в сыворотке крови (в 1,5 раза, $p < 0,05$). Как указывалось выше, концентрация ИЛ-10 была уменьшена в 2,5 раза как в околоплодных водах, так и в сыворотке крови в группе женщин с преждевременными родами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований можно сделать вывод, что осложненная беременность протекает на фоне нарушенной продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Рассматривая механизмы модификации цитокиновой регуляции при угрожающем прерывании беременности, необходимо учитывать их соотношение (баланс или дисбаланс).

Известно, что рост концентраций провоспалительных цитокинов и снижение содержания противовоспалительных способствуют развитию клеточной гипоксии и так называемого

окислительного стресса [11, 12], что, несомненно, имеет отрицательные последствия, прежде всего для развивающегося плода. Значительные изменения обнаружены в уровнях сывороточных интерлейкинов при беременности при угрозе ее прерывания в III триместре.

Следует отметить, что основной противовоспалительный цитокин ИЛ-10 способствует генерации регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью (Th-2 клеток), которые определяют состояние иммунологической толерантности плода, а снижение генерации Т-клеток приводит к срыву последней и сопровождается прерыванием беременности [13]. Уменьшение продукции ИЛ-10, очевидно, угнетает протекторное действие, направленное на поддержание гомеостаза системы «мать — плацента — плод» и пролонгирование беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют высказать предположение об участии исследованных цитокинов в развитии процессов клеточной дезинтеграции при преждевременных родах. При этом значимую роль играют изменения их содержания в околоплодных водах, косвенно указывающие на плодородное происхождение регистрируемых изменений и на влияние плода на инициацию родов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018. 512с. [Simbircev A.S. Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka. SPb.: Foliant; 2018. 512 s. (in Russian)]
2. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. Мед. иммунология. 2014; 16(6): 539–50. [Gaziyeva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Rol' narusheniy produktsii tsitokinov v geneze platsentarnoy nedostatochnosti i rannikh reproduktivnykh poter'. Med. immunologiya. 2014; 16(6): 539–50. (in Russian)]
3. Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы). Мед. вестн. Юга России. 2013;4: 16–21. [Nefedova D.D., Linde V.A., Levkovich M.A. Immunologicheskiye aspekty beremennosti (obzor literatury). Med. vestn. Yuga Rossii. 2013; 4: 16–21. (in Russian)]
4. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. Front Immunol. 2014; 5:491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491
5. Cheng S.B., Sharma S. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol. 2015;73(6):487–500. DOI: 10.1111/aji.12329
6. Celik H., Avci B., Alper T. Comparison of maternal serum levels of interleukin-10, interleukin-12, and interleukin-2 in normal and preeclamptic pregnancies. Pregnancy Hypertens. 2012; 2(1): 39–42. DOI: 10.1016/j.preghy.2011.09.005
7. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Левкович М.А., Григорянц А.А., Никашина А.А. Динамика продукции цитокинов в сыворотке крови и околоплодных водах при беременности, осложненной сахарным диабетом. Мед. иммунология. 2017; 19(5): 184–5. [Krukiyer I.I., Avrutskaya V.V., Levkovich M.A., Grigoryants A.A., Nikashina A.A. Dinamika produktsii tsitokinov v syvorotke krovi i okoloplodnykh vodakh pri beremennosti, oslozhnennoy sakharnym diabetom. Med. immunologiya. 2017; 19(5): 184–5. (in Russian)]
8. Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Дегтярева А.С., Кравченко Л.В., Авилова О.В. Роль цитокиновой продукции у женщин с физиологической и осложненной задержкой роста плода беременностью. Рос. иммунол. журн. 2015; 9(181–1): 5–6. [Avrutskaya V.V., Krukiyer I.I., Degtyareva A.S., Kravchenko L.V., Avilova O.V. Rol' tsitokinovoy produktsii u zhenshchin s fiziologicheskoy i oslozhnennoy zaderzhkoy rosta ploda beremennost'yu. Ros. immunol. zhurn. 2015; 9(181–1): 5–6. (in Russian)]
9. Левкович М.А., Нефедова Д.Д., Цатурян Л.Д., Бердичевская Е.М. Иммунологические аспекты проблемы невынашивания беременности. Соврем. пробл. науки и образования. 2016; 3: 186. [Levkovich M.A., Nefedova D.D., Tsaturyan L.D., Berdichevskaya Ye.M. Immunologicheskiye aspekty problemy nevyynashivaniya beremennosti. Sovrem. probl. nauki i obrazovaniya. 2016; 3: 186. (in Russian)]
10. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И., Гулько В.О., Друкер Н.А. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. СПб.: Гиппократ; 2012. 304 с. [Pogorelova T.N., Linde V.A., Krukiyer I.I., Gun'ko V.O., Drukker N.A. Molekulyarnyye mekhanizmy regulatsii metabolicheskikh protsessov v platsente pri fiziologicheskoy protekayushchey i oslozhnennoy beremennosti. SPb.: Gippokrat; 2012. 304s. (in Russian)]
11. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы). Акушерство и гинекология. 2012; 1: 23–7. [Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Van'ko L.V. Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta i beremennost' (obzor literatury). Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 1: 23–7. (in Russian)]
12. Duhig K., Chappell L.C., Shennan A.H. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. Obstet. Med. 2016; 9(3): 113–16. DOI: 10.1177/1753495X16648495
13. 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;13(1): 9. DOI: 10.1186/s12948-015-0015-y [D](#)