

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД В ПАТОГЕНЕЗЕ ФОРМИРОВАНИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Дятлова Л.И., Глухова Т.Н.

ЧУОО ВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ», г. Саратов, Россия

Резюме. Определение основных звеньев патогенеза формирования несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности позволит расширить возможности прогнозирования дородового излития околоплодных вод и усовершенствовать выжидательную тактику ведения гестации при преждевременном разрыве плодных мембран. Клиническая значимость изучения данной акушерской проблемы неоспорима ввиду высокого риска осложнений и перинатальных потерь, обусловленных преждевременными родами. Данная научная работа посвящена исследованию изменения цитокинового профиля околоплодных вод при дородовом излитии околоплодных вод в сроках гестации 22-34 недели. Проведено определение показателей провоспалительных (TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в околоплодных водах у 30 пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек. С целью контроля исследован уровень указанных цитокинов в амниотической жидкости у 25 беременных с физиологическим течением беременности в доношенные сроки гестации. Применены твердофазный иммуноферментный метод (тест-система производства АО «Вектор-Бест». Исследование проведено на базе ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области». Установлено, что преждевременному разрыву плодных оболочек предшествует нарастание уровня провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости. Последнее свидетельствует о значимых процессах альтерации в фетоплацентарном комплексе, являющихся пусковым моментом не только для повреждения плодных мембран, но и для развития родовой деятельности.

Ключевые слова: цитокины, дородовое излитие околоплодных вод, преждевременные роды

ROLE OF ALTERED AMNIOTIC FLUID CYTOKINE PROFILE IN DEVELOPMENT OF FETAL MEMBRANE INSUFFICIENCY

Dyatlova L.I., Glukhova T.N.

Reaviz Medical University, Saratov, Russian Federation

Abstract. Studies on pathogenesis of fetal membrane insufficiency in preterm pregnancy should expand the opportunities of predicting prenatal rupture of amniotic fluid and improve the strategy of antipartum gestation management in cases of premature rupture of the fetal membranes. The clinical significance of studying this obstetric problem is unquestionable due to the high risk of complications and perinatal losses caused by preterm birth. This research is devoted to studying the changes in cytokine profile of amniotic fluid during prenatal rupture of amniotic fluid at 22 to 34 weeks of gestation. The levels of pro-inflammatory (TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in amniotic fluid were determined in 30

Адрес для переписки:

*Дятлова Лариса Ивановна
ЧУОО ВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ»
410012, Россия, Саратов, ул. Верхний Рынок, 10.
Тел.: 8 (800) 600-24-00
E-mail: larisady@mail.ru*

Address for correspondence:

*Larisa I. Dyatlova
Reaviz Medical University
10 Verkhniy Rynok St
Saratov
410012 Russian Federation
Phone: +7 (800) 600-24-00.
E-mail: larisady@mail.ru*

Образец цитирования:

*Л.И. Дятлова, Т.Н. Глухова «Роль изменений цитокинового статуса околоплодных вод в патогенезе формирования несостоятельности плодных оболочек» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 2. С. 389-392. doi: 10.15789/1563-0625-ROA-2880
© Дятлова Л.И., Глухова Т.Н., 2024
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*L.I. Dyatlova, T.N. Glukhova "Role of altered amniotic fluid cytokine profile in development of fetal membrane insufficiency", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 2, pp. 389-392. doi: 10.15789/1563-0625-ROA-2880
© Dyatlova L.I., Glukhova T.N., 2024
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-ROA-2880*

patients, whose premature pregnancy was complicated by early rupture of the membranes. For reference, the level of these cytokines in the amniotic fluid was studied in 25 pregnant women with a physiological course of pregnancy at full-term gestation. The ELISA technique was used with a test system produced by JSC Vector-Best. The study was carried out on the basis of the Perinatal Center of the Saratov Region. We have found that premature rupture of the membranes is preceded by increased levels of pro-inflammatory cytokines in amniotic fluid. The latter result suggests a significant alteration in fetoplacental complex, which may be the starting point both for damage to the fetal membranes, as well as for development of labor activity.

Keywords: cytokines, fetal membranes, premature rupture, preterm labor

Введение

В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем акушерства являются преждевременные роды. По данным многоцентрового исследования, опубликованного в журнале *The Lancet Global Health* [7], в 25% случаев причиной рождения недоношенного ребенка служит преждевременный разрыв плодных мембран.

По современным представлениям разрыв плодных оболочек является уникальным генетически запрограммированным процессом в сочетании с рядом провоцирующих факторов, таких как сократительная деятельность матки, перерастяжение миометрия при многоплодной беременности и многоводии, хориоамнионит, наследственно обусловленное нарушение синтеза коллагена, активация металлопротеиназ, приводящая к повреждению экстрацеллюлярного матрикса фетальных мембран и т. д.

На основании многочисленных исследований утвердилось мнение, что наиболее значимой причиной преждевременного разрыва околоплодных мембран является восходящее инфицирование, на что указывает идентичность штаммов патогенов, выделенных у плодов и из мочеполовых путей беременных. Бактериальные агенты опосредованно стимулируют выработку простагландинов, повышающих сократительную деятельность матки, одновременно эндотоксины и микробные протеазы активируют экспрессию металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов с последующим локальным разрушением коллагена плодных оболочек.

Касаясь биологической значимости цитокинов, следует отметить, что цитокины представляют собой биологически активные вещества-медиаторы короткодистантного межклеточного взаимодействия, в ряде случаев участвующие в системных эффектах при физиологических и типовых патологических процессах в ответ на внедрение в организм патогенов.

Следует отметить, что представления о динамике изменений цитокинового профиля крови и околоплодных вод при физиологических и патологических процессах, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной гестации, находятся на стадии исследований.

Исходя из вышеизложенного представляет научный и практический интерес определение состояния цитокинового статуса околоплодных вод при недоношенной беременности, осложненной родовым излитием околоплодных вод.

Цель исследования – изучить реактогенные изменения цитокинового статуса околоплодных

вод, инициирующие развитие реакций клеточного и гуморального звеньев иммунитета при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области». Основную группу составили 30 пациенток, беременность которых осложнилось родовым излитием околоплодных вод при сроках гестации 22–34 недели. Диагноз преждевременного излития околоплодных вод устанавливали на основании клинических и лабораторных данных, включающих в том числе микроскопическое исследование, определение наличия во влагалище ПАМГ-1 (AmniSure® ROM Test), оценку индекса амниотической жидкости (УЗИ). Для определения содержания в амниотической жидкости прои противоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-4, IL-10) использовали твердофазный иммуноферментный метод (тест-система производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл.).

С целью сравнения аналогичные исследования околоплодных вод проведены у 25 рожениц при условии физиологического течения беременности и родов в срок.

Статистическая обработка полученных результатов проведена параметрическим методом на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Как известно, цитокины обладают широким биологическим действием. Прежде всего обеспечивают коротко- и длиннодистантные взаимодействия клеток и участвуют не только в специфических иммунных реакциях, но и являются пусковым триггером в формировании типовых патологических реакций, таких как воспаление. Установлена неоспоримая роль цитокинов в процессах имплантации, эмбриогенеза, в формировании экстраэмбриональных структур. В настоящее время существует мнение, что высокая экспрессия провоспалительных цитокинов (TNF, IL-6, IL-1) является необходимым условием для успешной nidации бластоцисты [1]. В последующем многокомпонентные сдвиги гормональных, гуморальных, нервных взаимодействий в сочетании с изменением вектора продукции в фетоплацентарном комплексе в сторону противоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) обеспечивают физиологическое течение беременности [6]. В связи с вышеизложенным представляло

интерес изучить, как изменяется цитокиновый профиль непосредственно в фетоплацентарном комплексе при преждевременном излитии околоплодных вод в 22-34 недели гестации. С этой целью исследованы околоплодные воды у пациенток с изучаемой патологией беременности.

Изучения профиля провоспалительных (TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов позволило установить определенные сдвиги при указанной патологии гестации.

Как оказалось, при родовом излитии околоплодных вод при сроках гестации 22-34 недели возрастает уровень продукции IL-8, что, как правило, ассоциировано с развитием хронического и острого воспалительного ответа (табл. 1).

В настоящее время достаточно большое внимание уделяется IL-6, как наиболее значимому маркеру воспалительного ответа при различных видах патологии инфекционно-воспалительного характера (табл. 1). Установлено резкое повышение содержания данного цитокина в околоплодных водах при указанной патологии беременности. Касаясь значимости IL-6 при беременности, следует отметить его системное влияние на организм матери и фетоплацентарный комплекс, обеспечивающее активацию гуморального иммунитета, продукцию острофазных белков, гемопоэз. В то же время IL-6 стимулирует синтез IL-2 [4].

Таким образом, повышение продукции IL-8 и IL-6, с одной стороны, свидетельствует о воспалительном ответе инфекционно-аллергического характера в системе «мать-плацента-плод», а с другой стороны – о развитии целого ряда специфических и неспецифических механизмов защитно-приспособительных реакций.

Среди цитокинов TNF α занимает особое место, так как он принимает участие в развитии коагуляционных и микрогемодинамических расстройств прежде всего за счет его вазодилатирующего эффекта. Одновременное возрастание уровня содержания в околоплодных водах TNF α и IL-1 β при изучаемой патологии гестации свидетельствует о

потенциальной возможности развития бактериально-токсического шока (табл. 1). В то же время увеличение продукции IL-6 и IL-1 повышает чувствительность миометрия к окситоцину, что является триггером развития родовой деятельности.

Продуцируемый синцитиотрофобластом, моноцитарно-макрофагальной системой и лимфоидной тканью IL-2 опосредованно через другие провоспалительные цитокины также способствует сократительной активности миоцитов матки. Как известно, IL-2 является T-клеточным фактором роста, обеспечивающим пролиферацию и дифференцировку T-лимфоцитов, тем самым стимулирует клеточно-опосредованный иммунитет. Таким образом, выявленное увеличение продукции IL-2 свидетельствует об ассоциированном Th1 иммунном ответе организма на инфекционные агенты и предвещает развитие родовой деятельности (табл. 1) [2].

Далее наши исследования были посвящены значимости противовоспалительных цитокинов в формировании несостоятельности плодных оболочек. По данным литературы IL-4 относится к B-клеточному фактору роста, продуцируемому Th2 лимфоцитами, тучными клетками, макрофагами и клетками стромы. Как известно, B-клеточный фактор роста оказывает стимулирующее действие на пролиферацию T- и B-лимфоцитов, NK-клеток, продукцию иммуноглобулинов, тем самым обеспечивает противовоспалительный эффект [5]. При изучении количественного содержания IL-4 в околоплодных водах при преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной беременности установлено снижение его показателей по отношению к группе сравнения (табл. 1).

Аналогичные тенденции снижения уровня противовоспалительных цитокинов определены при исследовании содержания IL-10 в амниотической жидкости при изучаемой патологии гестации. Как известно, IL-2 обладает иммуномодулирующим действием, так как, с одной стороны, стимулирует пролиферацию B-лимфоцитов, про-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОДАХ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ОКОЛОПЛОДНЫХ МЕМБРАН ПРИ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ 22-34 НЕДЕЛИ

TABLE 1. INDICATORS OF THE CONTENT OF CYTOKINES IN AMNIOTIC FLUID IN PREGNANT WOMEN WITH PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES AT GESTATION PERIODS OF 22-34 WEEKS

Показатели уровня цитокинов, пг/мл Cytokine levels, pg/mL	Группы наблюдения / Observation groups				p
	Группа сравнения Comparison group		Беременные с ПРПО Pregnant women with PROM		
	n	M \pm m	n	M \pm m	
TNF α	25	0,050 \pm 0,002	30	1,26 \pm 0,08	< 0,001
IL-1 β	25	–	30	0,18 \pm 0,01	–
IL-2	25	0,09 \pm 0,02	30	1,51 \pm 0,02	< 0,001
IL-4	25	5,04 \pm 0,29	30	4,60 \pm 0,11	< 0,05
IL-6	25	0,30 \pm 0,01	30	1,30 \pm 0,06	< 0,001
IL-8	25	6,65 \pm 0,50	30	58,1 \pm 4,3	< 0,001
IL-10	25	6,31 \pm 0,29	30	4,8 \pm 0,2	< 0,001

Примечание. Показатель p рассчитан по отношению к показателям группы сравнения.

Note. The p indicator is calculated in relation to the indicators of the comparison group.

дукцию ряда иммуноглобулинов (IgE, IgM, IgA), а другой стороны, тормозит секрецию IL-1 β , TNF α , IL-6. Снижение уровня IL-10 в околоплодных водах в основной группе исследования свидетельствовало о дисрегуляции в моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной системе фето-плацентарного комплекса при сформировавшейся несостоятельности плодных оболочек.

Заключение

Несостоятельность плодных оболочек при доношенной беременности закономерно сочета-

ется с дисбалансом цитокинового профиля околоплодных вод, характеризующимся возрастанием секреции провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 с одновременным снижением содержания противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-4, свидетельствующим о патогенетической взаимосвязи деструктивных процессов в плодных мембранах на фоне индуцибельного синтеза провоспалительных цитокинов. Последнее обусловлено, вероятно, антигенной стимуляцией моноцитарно-макрофагальной и лимфоидных систем на фоне активации медиаторов воспаления гуморального или клеточного происхождения [3].

Список литературы / References

1. Гордеева Л.А., Глушкова О.А., Воронина Е.Н., Шаталина И.В., Шутров А.Е. Ассоциации материнских полиморфизмов генов цитокинов (IL1B, IL1RN, TNF, IL4, IL6) с врожденными пороками развития у плода и новорожденного // Иммунология, 2013. № 6. С. 299 -304. [Gordeeva L.A., Glushkova O.A., Voronina E.N., Shatalina I.V., Shutrov A.E. Associations of maternal polymorphisms of cytokine genes (IL1B, IL1RN, TNF, IL4, IL6) with congenital malformations in the fetus and newborn. *Immunologiya = Immunologiya*, 2013, no. 6, pp. 299-304. (In Russ.)]
2. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология: учебник: в 2-х т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. Т. 2. 808 с. [Litvitsky P.F. Pathophysiology: textbook: in 2 volumes]. М.: GEOTAR-Media, 2003. Vol. 2. 808 p.
3. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Захарова Н.Б., Плохов В.Н., Барсуков В.Ю., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В., Моррисон В.В., Норкин И.А., Морозова О.Л., Морозов Д.Н., Шелехова Т.В., Понукалин А.Н., Селезнева Т.Д., Жевак Т.Н., Полугова Н.В., Моррисон А.В., Зяблов Е.В., Агабеков А.И., Злобнова О.А., Дятлова Л.И., Губанова Е.И., Невважай Т.А., Сертакова А.В., Рубашкин С.А., Григорьева Н.А., Никольский Ю.Г., Дурнов Д.А., Лакомова Д.Ю., Тарасова Д.С., Гражданов Р.А., Фомкин Р.Н., Россоловский А.Н., Лях Р.Н., Сергеева О.Н. Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2016. 448 с. [Popkov V.M., Chesnokova N.P., Zakharova N.B., Plokhov V.N., Barsukov V.Yu., Glukhova T.N., Ponukalina E.V., Morrison V.V., Norkin I.A., Morozova O.L., Morozov D.N., Shelekhova T.V., Ponukalin A.N., Selezneva T.D., Zhevak T.N., Polutova N.V., Morrison A.V., Zyablov E.V., Agabekov A.I., Zlobnove O.A., Dyatlova L.I., Gubanova E.I., Nevvazhai T.A., Sertakova A.V., Rubashkin S.A., Grigoreva N.A., Nikolskiy Yu.G., Durnov D.A., Lakomova D.Yu., Tarasova D.S., Grazhdanov R.A., Fomkin R.N., Rossolovskiy A.N., Lyakh R.N., Sergeeva O.N, Cytokines: a biological role in the development of adaptation reactions and damage under normal and pathological conditions of various origins. Under total ed. V.M. Popkov, N.P. Chesnokova]. Saratov: Saratov State Medical University, 2016. 448 p.
4. Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Иптышев В.М. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний //Сибирский медицинский журнал, 2011. № 1. С. 88-90. [Shtygasheva O.V., Ageeva E.S., Iptyshev V.M. The role of immunoregulatory cytokines in the pathogenesis of chronic gastritis and peptic ulcer disease, the search for disease predictors. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2011, no. 1, pp. 88-90. (In Russ.)]
5. Ярилин А.А. Иммунология М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology] Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
6. Brito H.O., Barbosa F.L., dos Reis R.C., Fraga D., Borges B.S., Franco C.R., Zampronio A.R. Evidence of substance P autocrine circuitry that involves TNF- α , IL-6, and PGE2 in endogenous pyrogen-induced fever. *J. Neuroimmun.*, 2016, Vol. 293, pp. 1-7.
7. Chawla D., Agarwal R. Preterm births and deaths: from counting to classification Preterm births and deaths: from counting to classification. *Lancet Global Health*, 2022. Vol. 10, no. 11, pp. e1537-e1538.

Авторы:

Дятлова Л.И. — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ЧУОО ВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ», г. Саратов, Россия

Глухова Т.Н. — д.м.н., главный научный сотрудник ЧУОО ВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ», г. Саратов, Россия

Поступила 10.06.2023

Принята к печати 04.10.2023

Authors:

Dyatlova L.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Reaviz Medical University, Saratov, Russian Federation

Glukhova T.N., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Reaviz Medical University, Saratov, Russian Federation

Received 10.06.2023

Accepted 04.10.2023