

*Медицинские науки***ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕНОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ**

Чеснокова Н.П., Яхамова Н.Н.

Саратовский государственный медицинский университет  
Саратов, Россия

По мнению многих исследователей, нет более сложной проблемы в акушерстве, чем гестоз второй половины беременности, который можно справедливо назвать «болезнью теорий» (2, 7, 18, 23). Несмотря на значительные успехи, которые достигла современная медицина в разработке новых методов диагностики и комплексной терапии данного заболевания, особенно при среднетяжелой и тяжелой формах патологии, течение беременности в ряде случаев заканчивается серьезными осложнениями со стороны матери и плода не только во время родов, но и в отдаленные периоды наблюдения.

Как известно, большинство классификаций степени тяжести гестоза, существующих на данный момент (шкала С. Goeske в модификации Г.М. Савельевой, шкала Виттлингера, шкала А.С. Слепых и М.А. Репиной), сориентированы, в первую очередь, на величинах протеинурии, артериальной гипертензии и выраженной отеков. При этом не учитывается все многообразие патологических изменений, происходящих в организме женщины при гестозе. В частности, не оцениваются такие важные показатели, как изменение иммунного, цитокинового статуса. Вместе с тем возможность прогнозирования развития гестоза, своевременная и правильная диагностика, оценка степени тяжести имеют принципиальное значение для исхода беременности и родов.

В последнее время появляется все больше работ, в которых высказывается мнение, что одним из ведущих механизмов развития гестоза является срыв иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода с последующим формированием у матери иммuno-комплексной патологии, системного эндотелиоза, расстройств регуляции сосудистого тонуса и коагуляционного потенциала крови (3, 4, 15, 17).

Важная роль в реализации межклеточных взаимодействий в лимфоидной ткани, а также в развитии системных метаболических расстройств при аутоиммунных аллергических реакциях, иммунокомплексной патологии отводится антигенной стимуляции моноцитарно-макрофагально-лимфоидных элементов и нарушению продукции ими цитокинов с полимодальными биологическими эффектами. В литературе появилось достаточно сведений относительно дисбаланса цитокинов в крови матери в динамике беременности, осложненной гестозом (5, 17, 19). И в то же время практически отсутствуют систематизированные

сведения о балансе цитокинов в пуповинной крови в момент рождения ребенка.

Вышеизложенное определило цель настоящего исследования – изучение цитокинового профиля плода в момент завершения родов по интегративным показателям содержания в пуповинной крови ИЛ-1, ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ .

**Материалы и методы исследования**

Первая группа наблюдения включала 15 женщин, беременность которых осложнилась гестозом средней степени тяжести, вторая группа – 15 женщин с гестозом тяжелой степени в момент завершения родов. Группу сравнения составили 15 женщин с неосложненным течением беременности в аналогичные сроки наблюдения. Степень тяжести гестоза определялась в соответствии с классификацией МЗ РФ в 1999 году.

Для решения поставленной задачи использовали пуповинную кровь плода в момент завершения родов. Содержание ИЛ-1, ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  определяли с помощью специализированных тест систем «ИФН- $\gamma$ -ИФА-Бест», «ИЛ-1-ИФА-Бест» и «ИЛ-4-ИФА-Бест» (производитель ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово).

Статистическая обработка показателей содержания вышеперечисленных цитокинов в пуповинной крови плода проведена с использованием параметрического метода исследования, при этом определялся критерий достоверности Стьюдента, средняя арифметическая, достоверность различий (р).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Как показали результаты исследования, содержание ИЛ-1 в пуповинной крови статистически достоверно увеличивалось при среднетяжелой форме гестоза, достигая максимальных значений при тяжелой форме патологии (таблица 1).

Касаясь значимости выявленного нами феномена, следует обратиться к данным литературы о характере и механизмах биологических эффектов ИЛ-1. Известно, что данный цитокин является важнейшим гуморальным индуктором иммунного ответа. Интерлейкин-1 представляет собой белок с молекулярной массой 17 тыс Д, продуцируемый главным образом макрофагальными клетками в стадии их активации (9, 13) и играющий ключевую роль в становлении гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета. ИЛ-1 индуцирует продукцию ИЛ-2 активированными CD4-Т-лимфоцитами, а также усиливает секрецию колониестимулирующего фактора и В-клеточного фактора роста (14). Указанный цитокин снижает чувствительность клеток-мишеней к опосредованному ЕКК липидическому эффекту, особенно если в качестве мишени использовались клетки амниона (13).

Выявленный нами факт увеличения содержания ИЛ-1 в пуповинной крови свидетельствует об усилении антигенной стимуляции моноцитарно-макрофагальных и лимфоидных элементов плода при беременности, осложненной гестозом, и, соответственно, об инициации вовлечения в иммунный ответ Т- и В-систем лимфоцитов.

При исследовании содержания другого важнейшего цитокина - ИЛ-4 выявлено снижение его уровня в пуповинной крови при среднетяжелой форме гестоза у матери, прогрессирующее по мере утяжеления клинических проявлений данного осложнения беременности (таблица 1).

Касаясь функциональной значимости снижения уровня данного цитокина в пуповинной крови плода, следует отметить, что на этом фоне возможно подавление дифференцировки Th0 в Th2, снижение синтеза иммуноглобулинов классов Е и G4, активируемых ИЛ-4, подавление генерации цитотоксических лимфоцитов, естественных киллеров, а также продукция ИФН- $\gamma$ .

В ходе дальнейших исследований было выявлено стабильное увеличение концентрации ИФН- $\gamma$  в пуповинной крови новорожденных в 2-х группах наблюдения, включающих беременных со среднетяжелой и тяжелой формами гестоза (таблица 1).

**Таблица 1.** Уровень содержания ИЛ-1, ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  в пуповинной крови плода

Группа наблюдения	Группа женщин с неосложненным течением беременности (пуповинная кровь)	Группа женщин со среднетяжелой формой гестоза (пуповинная кровь)	Группа женщин с тяжелой формой гестоза (пуповинная кровь)		
	M $\pm$ m	M $\pm$ m	p	M $\pm$ m	p
ИЛ-1	43,53 $\pm$ 1,92	148,8 $\pm$ 5,85	p<0,001	168,5 $\pm$ 4,53	p<0,001 p1<0,005
ИЛ-4	18,31 $\pm$ 0,78	10,8 $\pm$ 0,34	p<0,001	7,36 $\pm$ 0,4	p<0,001 p1<0,001
ИФН- $\gamma$	353,33 $\pm$ 28,61	435,8 $\pm$ 11,0	p<0,001	443,56 $\pm$ 8,61	p<0,001 p1>0,05

Примечание:

n – в каждой группе наблюдения равно 15.

p – рассчитано по отношению к соответствующим показателям крови при неосложненном течении беременности.

p1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям крови группы беременных со среднетяжелым течением беременности.

В литературе ИФН- $\gamma$  обозначен как «иммунный интерферон», продуцируемый CD4-T-лимфоцитами и NK-клетками, и стимулирующий активность Т- и В-системы лимфоцитов, моноцитов/ макрофагов, нейтрофилов и NK-клеток. ИФН- $\gamma$  усиливает экспрессию молекул МНС1 и МНС 11, стимулирует дифференцировку Th0 в Th1.

Выявленный нами факт увеличения содержания ИФН- $\gamma$  в пуповинной крови в случаях развития гестоза у женщин, свидетельствует об активации моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной системы, усилении экспрессии антигенов гистосовместимости МНС-1 и МНС-11 на амниотической оболочке и различных клеточных элементах плода.

Как известно, источником образования цитокинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ , является плацента. В связи с этим очевидно, что определенная роль в развитии дисбаланса цитокинового статуса у плода может быть отведена нарушению оксигенации и трофики плаценты в связи нарушением инвазии трофобласта в стенку матки и неполнота плацентации. Развитие указанного феномена, по мнению ряда авторов, обусловлено генетически детерминированными

аномалиями структуры интегринов, приводящими к нарушению инвазии цитотрофобласта в децидуальную оболочку матки (22, 24).

#### Выводы

1. В динамике развития беременности, осложненной среднетяжелой и тяжелой формами гестоза, возникает выраженный дисбаланс цитокинов у плода (ИЛ-1, ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ ), обнаруживаемый в пуповинной крови при рождении ребенка.

2. Изменение уровня цитокинов в пуповинной крови детей, рожденных от матерей с осложненным гестозом течением беременности, свидетельствуют о динамическом взаимодействии реакций адаптации и дезадаптации, формирующихся на фоне нарушений цитокинового статуса у плода.

3. Увеличение содержания ИЛ-1 и ИФН- $\gamma$  свидетельствует об активации специфических иммунологических механизма защиты плода в связи с усилением антигензависимой дифференцировки иммунокомпетентных клеток, экспрессии молекул гистосовместимости МНС-1 и МНС-11, усилением секреции колониестимулирующих факторов и факторов роста.

4. Снижение содержания ИЛ-4 в пуповинной крови детей, рожденных от матерей с осложненным гестозом течением беременности, свидетельствует о возможном подавлении активности влияния ИЛ-1 и ИФН- $\gamma$  на иммунокомпетентные клетки, направленном на поддержание иммунологической резистентности матери против антигенов плода.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Айламазян Э.К. «Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике». – Н. Новгород, 1995. – 281 с.
2. Беседин В.Н. Коррекция нарушений гомеостаза у беременных с поздним токсикозом: Автореф. Дис д-ра мед наук. Киев, 1990 52 с
3. Глухова Т.Н. Патогенез расстройств системной гемодинамики, регионарного кровотока и микроциркуляции при гестозе. Патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции. Дис ...д-ра. мед. наук / Т.Н. Глухова; ГОУ ВПО СГМУ. – Саратов, 2004. – С. –24-39.
4. Проблемы этиологии и патогенеза гестоза / Т.Н. Глухова, Н.П. Чеснокова, И.А. Салов и др. // Успехи современного естествознания. – 2002. - № 2. - С. 56-61.
5. Дробинская А.Н., Демина С.Г., Пасман Н.М., Останин А.А., Черных Е.Г. Особенности продукции цитокинов и характеристика моноцитов при осложненной гестозом беременности. Иммунология №3 2005. стр 156-160.
6. Дуда И.В., Дуда В.И. «Клинической акушерство». – Мн.: Высш. шк., 1997. – 604 с.
7. Закиров И.З., Гариф Ф.Ю., Фальянц В.Г. Иммунология позднего токсикоза и невынашивания у беременных. Ташкент, 1989. 211 с
8. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. – Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1997. – 397 с.
9. Кетлинский С.А. Эндогенные иммуномодуляторы /С.А. Кетлинский, А.С.Симбирцев, А.А.Воробьев.- СПб: Гиппократ, 1992.
10. Ковальчук Л.В. Межрегуляторная роль моноцитов в норме и при патологии/ Л.В.Ковальчук, А.Н.Чередеев. - М: ВИНИТИ, 1991.
11. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Бурлев В.А. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов // Акуш. и гин. – 1995.
12. Кулаков В.И., Прошина И.В. Экстренное родоразрешение. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1996. – 276 с.
13. Ломакин М.С. Интерлейкины как биологически активные полифункциональные молекулы /М.С. Ломакин, Арцимович Н.Г./Успехи совр. биол.-1991.-Т.111., вып.1.-С.34-47.
14. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия //Иммунология.- 1999.- №5.-С. 5-8.
15. Садчиков, Д.В. Гестоз / Д.В. Садчиков, Л.В. Василенко, Д.В. Елютин. – Саратов.: Сар. кн. изд-во, 1999. – 228 с.
16. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практической акушерство. – М.: Медицина, 1989. - 512 с.
17. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // Акуш. и гин. -2006, №2 с 11-14.
18. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Шевела Е.Д. и др// Акуш и гин.-1996 №2 с 21-24.
19. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. Оценка системы цитокинов при беременности, осложненной гестозом//Акуш. и гин. – 2006 №2, с 25-27.
20. Ширшев С.В. Цитокины плаценты в регуляции иммуноэндокринных процессов при беременности /С.В. Ширшев //Успехи совр. биол.- 1994.- Т.114, вып.2.-С.223-239.
21. Шиффман Ф.Дж Патофизиология крови /Ф.Дж. Шиффман /Пер. с англ. М.-СПб.: Изд-во БИНОМ, Невский диалект, 2000.
22. Ames P.R. Thrombophilic genotypes in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies – prevalence and significance / P.R. Ames.,C. Tomassino, G.D'Andrea // Tromb. Hemost.-1998.-v.79.-P.46-49.
23. Corai L, Yanagihashi T, Orimo T, et al. // Perinatal care and gestosis. Amsterdam, 1985. P. 429-434.
24. Kaaja R.J. Blood pressure and vasoactive hormones in mild preeclampsia and normal pregnancy/ R.J. Kaaja, M.P.Moore, T.G.Yandle // Hypertension-1999.-v.18.-№2.-P.173-187.
25. Laivuora H. Serum activin A and inhibin A elevated in preeclampsia: no relation to insulin sensitivity/H. Laivuora, R.Kaaja // Brit. J. of Obstet. Gynaecol.-1999.-v.106.-№12.-P. 1298-1303.
26. Obrien M. Analysis of the role of HLA-G in preeclampsia/M. Obrien, J.Dansset, E.D.Carosella // Human Immunol.-2000.-v.61.-№11.-P.1126-1131.
27. Okada K. Ultrastructural alterations of glomerular anionic sites in idiopathic membranous glomerulonephritis/K.Okada, K.Kawakami, M.Miyao// Clin. Nephrol.-1986.-v.26.-№1.-P.7-14.
28. O'Shaughnessy R.W. Uterine catecholamines in normal and hypertensive pregnancy/ R.W. O'Shaughnessy, R.O'Toole., S.Tuttle // Clin. Exp. Hypertens.-1983.-B2.-P.447-457.
29. Suzuki Y. Modified histamine-induced NO-mediated relaxation in resistance arteries in preeclampsia/Y. Suzuki,T.Yamamoto, K.Suzumore // European J. Pharmacol.-2000.-v.410.-№1.-P. 7-13.
30. Thellin O., Heinen E// Toxicology. – 2003/ - Vol. 185.- P. 179-184.

Подробная информация об авторах размещена на сайте  
«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>