

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ**Ф. К. Ахмедов**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: преэклампсия, интерлейкин, беременность, иммунология.**Таянч сўзлар:** преэклампсия, интерлейкин, хомиладорлик, иммунология.**Key words:** preeclampsia, interleukin, pregnancy, immunology.**ПРЕЭКЛАМПСИЯ РИВОЖЛАНИШИНИНГ ИММУНОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ****Ф. К. Ахмедов**

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA**F. K. Akhmedov**

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

Преэклампсия (ПЭ) - часто смертельная патология, характеризующаяся гипертонией и протеинурией на 20-й неделе беременности, которая поражает 5-10% беременных. Эта проблема особенно важна в развивающихся странах, где частота гипертонических расстройств беременности выше, а показатели материнской смертности в 20 раз выше, чем в развитых странах. Факторы риска развития ПЭ включают ожирение, инсулинорезистентность и гиперлипидемию, которые стимулируют высвобождение воспалительных цитокинов и окислительный стресс, ведущий к дисфункции эндотелия (ЭД). Однако то, как все эти клинические проявления совпадают с развитием ПЭ, до сих пор не очень понятно. Связанная с этим плохая инвазия трофобласта и ремоделирование маточно-плацентарной артерии, описанные в ПЭ, увеличивают активные формы кислорода (АФК), гипоксию и ЭД.

Преэклампсия (ПЭ), основная причина перинатальной смертности, осложняет до 8% всех беременностей в западных странах [1,3]. Это одна из 4 главных причин материнской смертности и заболеваемости во всем мире, вызывающая от 10 до 15% материнских смертей [2,5]. ПЭ характеризуется новой гипертонией (артериальное давление $\geq 140 / 90$ мм рт.ст.) в двух отдельных показаниях с интервалом не менее 6 часов, что проявляется после 20 недель беременности в сочетании с клинически значимой протеинурией (≥ 300 мг) в течение 24 часов [6,7].

Преэклампсия (ПЭ) на сегодня продолжает оставаться одним из наиболее распространенных осложнений беременности, приводящим к серьезным нарушениям в организме матери и плода. Как информируют N. Al.Jameil и соавторы (2014 г.), в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности ПЭ занимает третье место, и ее частота от общего числа родов составляет от 11% до 16%. Исследования P. James, C. Nelson Piercy свидетельствуют, что в мире ежегодно регистрируют более 8 млн. случаев ПЭ, которая является основной причиной материнской и перинатальной смертности, унося жизни 60 тыс. молодых женщин ежегодно.

Этиология ПЭ до настоящего времени остается предметом дискуссии. Ведущие теории развития данного осложнения беременности базируются на процессах неполноценного ремоделирования маточноплацентарных артерий и ишемии плаценты, окислительного стресса, чрезмерного противовоспалительного ответа, генетической предрасположенности и иммунологической не толерантности между матерью и плодом.

За последние несколько десятилетий были предприняты огромные усилия по расшифровке этиологии преэклампсии при патологии беременности. Однако этот синдром остался таким, каким он был пятьдесят лет назад: синдром гипотез. Даже сегодня пути и этиология, а также реальное происхождение синдрома, все из которых приводят к клиническим симптомам преэклампсии, остаются неясными. С новым определением преэклампсии, где постоянным значением остается только артериальная гипертензия, становится все труднее срав-

нивать образцы и исследования друг с другом, поскольку каждый из них может выбирать разные способы определения синдрома.

Активация и повреждение эндотелиальных клеток является частью общего воспалительного ответа и сопровождается повышением 27 функциональной активности гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов, активацией системы комплемента, повышением в системном кровотоке противовоспалительных цитокинов и изменением коагуляционных свойств крови. [10,22].

Существует несколько факторов нарушения микроциркуляции при развитии дисфункции эндотелия – дисбаланс между факторами, регулирующими тонус сосудов, местные процессы гемостаза, пролиферации и миграции клеток крови [8,23].

Предполагается, что противовоспалительным цитокинам (ИЛ-1а, ИЛ-1Р, ИЛ-6, факторы некроза опухолей TNF-ОС и TNF-Р) принадлежит ключевая роль в развитии эндотелиальной дисфункции и системной воспалительной реакции. Цитокины служат медиаторами всех трех основных тканевых процессов при воспалении – экссудации, альтерации и пролиферации, а также участвуют в развитии системных проявлений воспалительной реакции [12,16].

Выраженный дисбаланс цитокинов зарегистрирован при различных вариантах акушерской патологии (преэклампсия, плацентарная недостаточность с синдромом задержки роста плода (СЗРП), угроза прерывания беременности) [4,25].

В последние годы установлено, что для активирования лимфоцитов требуется наличие второго сигнала, транслируемого через мембранные молекулы антиген резентирующих клеток и секретируемые ими цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО-α). Принято считать, что наличие двух активирующих сигналов является обязательным условием активации лимфоцитов [13,18].

Медвинский И.Д. (2018) отмечает, что при гестозе средней и тяжелой степени уровень ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF-α прогрессивно нарастал с 1 триместра до максимума в 3 триместре при тяжелом преэклампсией [11].

Плацентарные макрофаги, фагоцитируя продукты апоптоза, образующиеся в результате реконструкции трофобласта и запрограммированной гибели клеток, высвобождают противовоспалительные цитокины (например, IL-10), формируя иммунологическую толерантность к тканям эмбриона [20,21].

Однако активированные макрофаги выделяют также цитокины, инициирующие 19 воспалительные реакции, в частности – IL-1, IL-6, IL-12 и фактор некроза опухоли α (TNF-α). Эти цитокины, активируя лимфоциты, оказывают противовоспалительное действие и являются посредниками формирования системного воспалительного ответа. При преэклампсии, в отличие от нормальной беременности, цитокиновый профиль изменяется – отмечаются более высокие концентрации ИФН-γ, TNF-α, IL-6, IL-1β, IL-8 и IL-16, и более низкие концентрации IL-10 [14,24].

Кроме того, некоторые цитокины, действуя в качестве хемоаттрактантов, способствуют еще большей активации и мобилизации лейкоцитов. Важно отметить, что макрофаги под воздействием лимфокинов Т-хелперных лимфоцитов (интерлейкин-1 и интерлейкин-2, интерферон-гамма или его комбинации с TNFα, TNFβ и липидом А) способны продуцировать оксид азота, регулируя этот процесс через индуцибельную синтазу оксида азота [19].

Во время беременности баланс цитокинов Т helper1 (Th1) (клеточный иммунитет) и Th2 (гуморальный иммунитет) характеризуется исходной распространенностью цитокинов Th2, за которой следует постепенный сдвиг в сторону преобладания Th1 на поздних сроках беременности. Интерлейкин-2 (IL-2), интерферон-гамма (IFN-гамма) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) являются цитокинами, продуцируемыми клетками Th1. IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 являются цитокинами Th2.

Оксид азота, в свою очередь, стимулирует синтез простагландинов за счет активации циклооксигеназы, усиливает антиоксидантную защиту, активируя продукцию глутатиона и

супероксиддисмутаза и напрямую способствует вазодилатации за счет активации гуанилатциклазы [11].

Таким образом, к развитию преэклампсии может предрасполагать любой дисбаланс регуляторных процессов, так как их избыточное или недостаточное влияние может привести к декомпенсации иммунологической адаптации организма матери.

Роль цитокинов в развитии преэклампсии подтверждается рядом исследований, авторы которых отмечают повышение выброса в кровоток провоспалительных фракций – IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , и IFN γ . Сниженная способность мононуклеаров периферической крови к продукции иммуносупрессорного цитокина IL-10 у женщин с преэклампсией может свидетельствовать о сдвиге цитокинового профиля в пользу провоспалительных фракций [17].

Цитокины, взаимодействуя со специфическими рецепторами клеток-мишеней, реализуют внутриклеточные пути передачи сигналов и активацию транскрипции и тем самым выступают в качестве ген-регуляторных белков [15].

Индукция и поддержка гестационной иммуносупрессии происходят в результате сложного взаимодействия цитокин-опосредованных и клеточных механизмов регуляции иммунитета у беременных [5]. В то же время развитие иммунных дисфункций, по данным литературы [10], ассоциировано с осложненным течением беременности. Согласно исследованию В. LaMarca и соавт. [5], IL-6 играет роль в развитии артериальной гипертензии во время беременности.

Одним из патогенеза преэклампсии является повышение уровня TNF-альфа и IL-6. В связи с этим исследователи хотели узнать уровень экспрессии TNF-альфа и интерлейкина-6 у беременных с преэклампсией [23].

Источники производства TNF- α в преэклампсии, кроме того, являются нейтрофилы, моноциты и, возможно, плацента. Одним из возможных механизмов развития преэклампсии явилось то, что факторы, происходящие из плаценты стимулируют моноциты и нейтрофилы для продуцирования TNF- α приводя к нарушению эндотелия. Следовательно, это казалось, что увеличение сывороточного TNF- α может быть частью патологии преэклампсии. В то же время, интерлейкин-6, обычно идентифицируемый как В-клетка дифференцирующим фактором, является многофункциональным цитокином в различные ткани и клетки. Интерлейкин-6 является плеiotропным цитокином который в основном участвует в регуляция воспаления, иммунном ответе и кроветворении.

В осуществлении взаимодействия нервной и иммунной систем определяющую роль играют эндогенные биорегуляторы, в том числе иммуномодулирующие цитокины. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), открытые как медиаторы межклеточных взаимодействий в иммунной системе, рассматриваются в качестве основных посредников нейроиммунных взаимодействий [15]. Снижение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО, ИФН, ИЛ-1, ИЛ-2) и увеличение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.) замедляет репликацию вирусов, препятствуют демиелинизации, развитию глиоза, тем самым предотвращая стойкий неврологический дефект [20]. ИЛ-1 играет важную роль в регуляции защитных функций организма, инициирует каскад врожденных и приобретенных реакций защиты. В последние полтора десятилетия установлено, что ИЛ-1 экспрессируется рецепторами не только иммунокомпетентных и родственных им клеток, но и клеток различных структур головного мозга, включая нейроны, а также активирует глюкокортикоидную функцию гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы [14,26].

Преэклампсия не только связана с увеличением провоспалительных цитокинов, но также связана с уменьшением противовоспалительных цитокинов [18]. Наиболее важными провоспалительными цитокинами являются интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и провоспалительные интерлейкины (IL): IL-1, -2, -6, -8 -15, -16 и -18 []. На самом деле, преэклампсией пациенты могут иметь генетический полиморфизм из TNF-alpha и IL-1, что приводит к увеличению уровней этих цитокинов [10]. Кроме того, реактивы

острой фазы (например, С-реактивный белок) выше при преэклампсии по сравнению с нормальной беременностью [17].

Предполагается участие ИЛ-12 в повреждении плацентарной васкуляризации, ведущем к ограничению роста плода, которое обычно находят у женщин с гипертензией во время беременности [16].

Charolidi et al. изучали влияние фактора некроза опухоли альфа (TNF α) на апоптоз плацентарных эндотелиальных клеток (PEC) в контексте доплеров маточной артерии с высоким или нормальным уровнем. Они продемонстрировали, что плацентарные эндотелиальные клетки (PECs) из группы с высоким индексом резистентности (RI), подвергшейся воздействию TNF α , имели время полужизни на 40% меньше по сравнению с теми из нормальной группы RI, которые подвергались воздействию TNF α [25].

Трофобласт сам продуцирует фактор, угнетающий экспрессию Т-клеточного рецептора для антигена. В дополнение прогестерон способствует развитию Т-хелперных клеток 2-го типа, которые секретируют ИЛ-4 и/или ИЛ-10, ИЛ-4 — цитокин, угнетающий развитие Т-клеток. ИЛ-10 является возможным ингибитором Th1-клеток, ЕК и макрофагов и может также продуцироваться прямо трофобластом. В образцах плаценты при преэклампсии показан увеличенный уровень экспрессии ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-10. Считается, что это может иметь отношение к плацентарной гипоксии и вносить вклад в глобальную эндотелиальную дисфункцию при преэклампсией [24].

У женщин с тяжелой преэклампсией определяется увеличение сывороточного уровня ФНО- α и ИЛ-6, коррелирующее с концентрацией лептина — гормона, регулирующего эффективность метаболизма, расход энергии и прием пищи. Он продуцируется главным образом жировыми клетками, но мРНК его экспрессируется и клетками плаценты. Показано, что при преэклампсии увеличивается концентрация лептина в плазме крови и уровень продукции клетками плаценты. Концентрация лептина в сыворотке увеличивается прогрессивно в течение первых 2 триместров беременности, коррелируя с весом матери и индексом массы. У женщин с гестозом также повышается сывороточный уровень ФНО- α , ИЛ-6 и ТФР- β 1. Найдена значительная коррелятивная связь между воспалительными цитокинами и лептином в III триместре у женщин с физиологическим течением беременности и у женщин с преэклампсией. Предполагается, что увеличенный уровень ФНО- α и других воспалительных цитокинов (ИЛ-6) может вносить вклад в патогенез преэклампсии.

Таким образом, изучение иммунопатофизиологических механизмов, действующих в системе мать-плацента-плод, способствует совершенствованию методов ранней диагностики преэклампсии и подбору патогенетически обоснованной терапии для предотвращения этого грозного осложнения беременности.

Использованная литература:

1. Ахмедов Ф.К., Курбонова З.Ш. Мочевая кислота - маркер развития преэклампсии //Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. - 2017. - №3-4(II). - С. 27-29.
2. Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., Особенности состояния центральной гемодинамики и гемостаза у беременных с преэклампсией различной степени и тяжести// Новый день медицины. - 2020. - №1(29) - С. 147-150.
3. Туксанова Д.И., Д.К.Нажмутдинова., Д.Я.Зарипова. Влияние давности течения преэклампсии на исходы беременности и родов// Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. - 2015. - №3. - С. 119-120.
4. Туксанова Д.И. Особенности состояние параметров гомеостаза и кардиогемодинамики у женщин с физиологическим течением беременности// Новый день медицины. - 2019. - №1(25). - С. 159-163.
5. Туксанова Д.И. Особенности изменений показателей системного и органного кровотока у женщин при тяжёлой преэклампсией// Международный Казахско-Турецкий Университет “Современная медицина традиции и инновации”. – Казакстан 2018. - С. 151-155.

6. Кашкин, К. П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К. П. Кашкин // Клинич. лаб. диагностика. – 2018. – № 11. – С. 21-32.
7. Медведев, Б. И. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии / Б. И. Медведев, Е. Г. Сюндюкова, С. Л. Сашенков // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 30-35.
8. Akhmedov F.K. Peculiarities of cardiac hemodynamic in pregnant women with mild preeclampsia // *Europe Science Review*. – Austria, Vienna, 2015, № 4-5 – С. 56–58.
9. Bargetzi, M. J. Interleukin-1 beta induces interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein in humans / M. J. Bargetzi, M. Lantz, C. G. Smith [et al.] // *Cancer. Res.* – 2017. – Vol. 53, № 17. – P. 4010-4013.
10. Bowen, R. S. Hypoxia promotes interleukin-10 production by placental trophoblast cells from preeclamptic pregnancies / R. S. Bowen, Y. Gu, Y. Zhang [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2015. – Vol. 12, № 6. – P. 428-439.
11. Carl, V. S. Role of endogenous IL-10 in LPS-induced STAT3 activation and IL-1 receptor antagonist gene expression / V. S. Carl, J. K. Gautam, L. D. Comeau [et al.] // *J. Leukol. Biol.* – 2014. – Vol. 76, № 3. – P. 735-742.
12. Cheranov, S. Y. TNF- α dilates cerebral arteries via NADPH oxidase-dependent Ca^{2+} spark activation / S. Y. Cheranov, J. H. Jaggar // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2016. – Vol. 290. – № 4. – P. c964-c971.
13. Deshpande, S. S. Rac1 inhibits TNF- α -induced endothelial cells apoptosis: dual regulation by reactive oxygen species / S. S. Deshpande, P. Angkeow, J. Huang [et al.] // *FASEB J.* – 2019. – Vol. 14, № 12. – P. 1705-1714.
14. Dickensheets, H. L. Interleukin-10 upregulates tumor necrosis factor receptor type-II (p75) gene expression in endotoxin-stimulated human monocytes / H. L. Dickensheets, S. L. Freeman, M. F. Smith [et al.] // *Blood.* – 2017. – Vol. 90, № 10. – P. 4162-4171.
15. Girard, S. IL-1 receptor antagonist protects against placental and neurodevelopmental defects induced by maternal inflammation / S. Girard, L. Tremblay, M. Lepage [et al.] // *J. Immunol.* – 2015. – Vol. 184, № 7. – P. 3997-4005.
16. Granowitz, E. V. Effect of interleukin-1 (IL-1) blockade on cytokine synthesis: IL-1 receptor antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine synthesis by human monocytes / E. V. Granowitz, E. Vannier, D. D. Poutsika [et al.] // *Blood.* – 2017. – Vol. 79, № 9. – P. 2364-2369.
17. Hashii, K. Peripheral blood mononuclear cells stimulate progesterone production by luteal cells derived from pregnant and non-pregnant women: possible involvement of interleukin-4 and interleukin-10 in corpus luteum function and differentiation / K. Hashii, H. Fujiwara, S. Yoshioka [et al.] // *Human. Reprod.* – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. 2738-2744.
18. Hennessy, A. A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia / A. Hennessy, H. L. Pilmore, L. A. Simmons [et al.] // *J. Immunol.* – 2019. – Vol. 163, № 6. – P. 3491-3495.
19. Huang, H. Y. Interleukin (IL)-1 β regulation of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist expression in cultured human endometrial stromal cells / H. Y. Huang, Y. Wen, J. S. Kruessel [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 86, № 3. – P. 1387-1393.
20. Juge-Aubry, C. E. Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist upregulation in obesity and inflammation / C. E. Juge-Aubry, E. Somme, V. Giusti [et al.] // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 52, № 5. – P. 1104-1110.
21. Maedler, K. Leptin modulates β -cell expression of IL-1 receptor antagonist and release of IL-1 β in human islets / K. Maedler, J. Oberholzer, P. Bucher [et al.] // *PNAS.* – 2014. – Vol. 101, № 21. – P. 8138-8143.
22. Matsuki, T. IL-1 plays an important role in lipid metabolism by regulating insulin levels under physiological conditions / T. Matsuki, R. Horai, K. Sudo [et al.] // *J. Experim. Med.* – 2013. – Vol. 198, № 6. – P. 877-888.
23. Mulla, M. J. Uric acid induces trophoblast IL-1 β production via the inflammasome: implications for the pathogenesis of preeclampsia / M. J. Mulla, K. Myrtolli, J. Potter [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 61, № 6. – P. 542- 548.
24. Riches, P. L. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout / P. L. Riches, A. F. Wright, S. H. Ralston // *Hum. Mol. Genet.* – 2019. – Vol. 18, № 2. – P. R177-R184.
25. Laresgoiti-Servitje E: A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol.* 94:247–257. 2013.
26. Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA and Painter DM: A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol.* 163:3491–3495. 2019.