

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.3:612.017.1:[611.018.74+576.385]

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-41-51

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

РОЛЬ ИММУННОГО МЕХАНИЗМА В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И АПОПТОЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

*Иван Васильевич Курлович¹, Елена Тарасовна Zubovskaya¹,
Дмитрий Викторович Бурьяк¹, Ольга Анатольевна Пересада²,
Розалия Николаевна Демидова¹, Тамара Чеславовна Капора¹,
Максим Владимирович Белуга¹

¹Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Аннотация. С целью выявления роли клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности, цитокинового спектра в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза в патогенезе акушерских осложнений проведено обследование 40 женщин с тяжелыми осложнениями беременности и критическими состояниями, связанными с тромботической микроангиопатией. Кроме того, осуществлено комплексное обследование 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью. Проведена оценка показателей клеточного и гуморального звена иммунитета, уровня цитокинов, металлопротеиназа АДАМТС – 13, фактора Виллебранда, апоптоз-индуцирующего фактора, CD95, прогестерона и количества эндотелиоцитов.

Представленное исследование указывает на несостоятельность функционального состояния как врожденного, так и приобретенного звеньев иммунитета у женщин с осложненным течением беременности. Ведущая роль в развитии эндотелиальной дисфункции и механизма апоптоза у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями, связанными с тромботической микроангиопатией, принадлежит недостаточному резерву неспецифической резистентности, нарушению функции клеточного и гуморального иммунитета на фоне низкого содержания прогестерона и высокого уровня цитокинового спектра.

Ключевые слова: осложнение беременности, тромботическая микроангиопатия, дисфункция эндотелия, апоптоз, клеточный и гуморальный иммунитет.

Для цитирования: Курлович И. В., Zubovskaya Е. Т., Бурьяк Д. В., Пересада О. А., Демидова Р. Н., Капора Т. Ч., Белуга М. В. Роль иммунного механизма в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных женщин с тяжелыми осложнениями // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 41–51. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-41-51.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

THE ROLE OF THE IMMUNE MECHANISM IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND APOPTOSIS IN PREGNANT WOMEN WITH SEVERE COMPLICATIONS

Ivan V. Kurlovich¹, Alena T. Zubovskaya¹, Dmitriy V. Buryak¹, Olga A. Peresada²,
Razaliya N. Demidova¹, Tamara Ch. Kapora¹, Maksim V. Beluga¹

¹Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

²Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

* © Курлович И.В., Zubovskaya Е.Т., Бурьяк Д.В., Пересада О.А.,
Демидова Р.Н., Капора Т.Ч., Белуга М.В., 2023

Abstract. In order to identify the role of cellular and humoral immunity, nonspecific resistance, cytokine spectrum in the development of endothelial dysfunction and apoptosis in the pathogenesis of obstetric complications, 40 women with severe pregnancy complications and critical conditions associated with thrombotic micro angiopathy and 30 patients with physiologically occurring pregnancy were examined. The assessment of cellular elements of peripheral blood, indicators of cellular and humoral immunity, the level of cytokines, a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13 (ADAMTS – 13), Wil-lebrand factor, apoptosis-inducing factor, CD95, progesterone and the number of endotheliocytes is given.

The conducted study indicates the failure of the functional state of both innate and acquired immunity in women with complicated pregnancy. The leading role in the development of endothelial dysfunction and the mechanism of apoptosis in pregnant women with severe complications and critical cases associated with thrombotic microangiopathy belongs to an insufficient reserve of nonspecific resistance, impaired cellular and humoral immunity with low background progesterone level and high cytokine activity.

Keywords: pregnancy complication, thrombotic micro angiopathy, endothelial dysfunction, apoptosis, cellular and humoral immunity.

For citation: Kurlovich I. V., Zubovskaya E. T., Buryak D. V., Peresada O. A., Demidova R. N., Kapora T. Ch., Beluga M. V. The role of the immune mechanism in the development of endothelial dysfunction and apoptosis in pregnant women with severe complications. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023; 4 (1): 41–51. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-41-51. (In Russ.).

Введение. Период беременности и родов характеризуется напряженностью метаболических процессов женского организма, иммунного статуса, белкового, липидного, углеводного обменов, системы гемостаза и др. Большое значение для благоприятного течения беременности имеет адаптация организма пациентки к новым условиям гестационного процесса.

Проблемой для врачей акушеров-гинекологов остаются тяжелые акушерские осложнения, ассоциированные с тромботической микроангиопатией [1, 2, 3]. Тромбозы и тромбоэмболии, тромбофилии, антифосфолипидный синдром, преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая анемия беременных, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность, преждевременные роды и другие осложнения нередко являются причиной перинатальных потерь и материнской смертности [4, 5].

Известно, что напряженность иммунной системы во время беременности проявляется в развитии системной воспалительной реакции, высоком уровне цитокинов, что отражается на состоянии плаценты, гипоксемии и задержке внутриутробного развития плода [6, 7]. Функциональная несостоятельность плаценты в 56–60 % случаев служит причиной ante- и интранатальной гибели плода [8]. Задержка внутриутробного развития плода в 80–90 % случаев является следствием плацентарной недостаточности, несостоятельности имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта [9]. Хроническая фетоплацентарная недостаточность в стадии субкомпенсации и декомпенсации, в свою очередь, сочетается с задержкой развития плода и в последующем с хронической надпочечниковой недостаточностью новорожденного [9].

Ключевую позицию в патогенезе акушерских осложнений занимают нарушения клеточного и гуморального иммунитета, эндотелиальная дисфункция [7, 10].

Имеются убедительные доказательства роли эндотелия сосудистой стенки в развитии тромбозов, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов, лейкоцитов [11]. Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы, прежде всего ишемия и гипоксемия тканей. Неполноценное ремоделирование спиральных артерий, поверхностная инвазия трофобласта приводят к ишемии плаценты как основного звена патогенеза осложненного течения беременности [12]. Для благополучного течения беременности в системе «мать – плацента – плод» необходимо кооперирование клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифической резистентности, гормонального фона [12].

Ведущая роль в объединении многих механизмов иммуносупрессии и регуляции принадлежит субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+, CD25+). Нарушение иммунологической реактивности нередко обусловлено выпадением одного или нескольких компонентов иммунной системы или тесно взаимодействующих с ней неспецифических факторов. Это могут быть Т-клеточные субпопуляции лимфоцитов, гуморальные факторы, дефицит фагоцитов, системы комплемента.

Процесс неспецифического воспаления ранних сроков беременности на инвазию трофобласта часто приводит к дисбалансу механизмов иммунорегуляции и, как следствие, снижению иммунитета,

которое может сохраняться на протяжении всей беременности. Соотношение иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в эндометрии, трофобласте, в последующем и в плаценте, во многом определяет нормальное течение и благополучный исход беременности.

Формирование иммунной системы зависит от биологической активности мессенджеров – цитокинов. Отличительной особенностью цитокинов является широчайший спектр их функциональной активности в физиологических и адаптивных процессах – участие в гемопоэзе, фагоцитозе, проницаемости сосудистой стенки, в остром воспалительном и хроническом процессе, апоптозе. Повреждение эндотелия сосудов вызывает экспрессию цитокинов нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, тучными клетками, натуральными киллерами. Высокий уровень цитокинов способствует попаданию в кровотоки активированных тромбоцитов, нейтрофилов, эндотелиоцитов, а также продуктов их деградации.

Наиболее значимыми осложнениями III триместра беременности являются угроза преждевременных родов, плацентарная дисфункция, нарушение состояния плода, анемия [13, 14]. В развитии плацентарной дисфункции важная роль принадлежит балансу запрограммированной клеточной гибели (апоптоз) и клеточной пролиферации. Апоптоз может оказывать влияние на ускорение и замедление физиологических и патологических процессов в организме. Усиление апоптоза при беременности может быть одним из пусковых механизмов развития плацентарной недостаточности.

Несвоевременная и малоинформативная диагностика осложненного течения беременности является одной из причин критических состояний во время беременности и в родах.

Методами оценки состояния эндотелия и связанного с ним апоптоза являются исследование содержания в крови медиаторов повреждения эндотелия – цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α), фактора Виллебранда (ФВ), циркулирующих в крови эндотелиоцитов, апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ), а также включение в комплексное обследование пациентов показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

Цель исследования: на основании комплексного анализа показателей клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности, цитокинового спектра определить их роль в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями, связанными с тромботической микроангиопатией.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 70 беременных женщин, из них 40 пациенток с патологическим течением беременности и критическими случаями (основная группа) и 30 женщин с физиологически протекающей беременностью (группа сравнения). Среди женщин с патологическим течением беременности и критическими случаями преобладали пациентки, чья беременность осложнилась: тяжелой степенью преэклампсии (21 (52,5 %) случай), эклампсии (1 (2,5 %) эпизод), тромботическими осложнениями и антифосфолипидным синдромом (8 (20 %) случаев), HELLP-синдромом (4 (10 %) наблюдения), атипичным гемолитико-уремическим синдромом, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (по 1 случаю), а также другими осложнениями в оставшихся 4 (10 %) случаях (тромбоцитопения, антенатальная гибель плода, стеатогепатит, болезнь Виллебранда).

Возраст и антропометрические данные пациенток основной группы были сопоставимы с данными беременных группы сравнения. Возраст женщин основной группы составил по медиане (Me) 31 год, группы сравнения – 29 лет. В основной группе преобладали первородящие (12 (66,7 %) женщин). Возрастными первородящими в основной группе стали 7 (17,5 %) женщин, в группе сравнения – 1 (3,3 %) пациентка. В большинстве случаев у беременных основной группы роды были преждевременными (23 (74,2 %) эпизода).

Общеклинический анализ крови у беременных женщин исследуемых групп проводили на автоматическом гематологическом анализаторе, уровень иммуноглобулинов, С3 и С4 компонентов системы комплемента – на автоматическом биохимическом анализаторе, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов – на проточном цитофлуориметре, содержание цитокинов, прогестерона, АИФ, ФВ в сыворотке крови – методом иммуноферментного анализа, количество эндотелиоцитов в плазме крови считали в двух сетках камеры Горяева, количество шизоцитов – в мазках периферической крови.

Статистический анализ проводили при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Показатели представлены в виде среднего арифметического и ошибки стандартного отклонения ($M \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка клеточных элементов периферической крови является первым и основным этапом в процессе диагностики любой патологии. В таблице 1 представлены результаты общего анализа крови у обследованных пациенток.

Таблица 1. Результаты общеклинического анализа крови у обследованных беременных
Table 1. The results of a general clinical blood test in the examined pregnant women

Показатели	Результаты, М ± m	
	Основная группа, n = 40	Группа сравнения, n = 30
Лейкоциты (WBC) × 10 ⁹ /л	10,46 ± 0,73	10,20 ± 0,46
Эритроциты (RBC) × 10 ¹² /л	3,67 ± 0,10*	4,06 ± 0,07
Гемоглобин (HGB), г/л	110,10 ± 2,75*	122,52 ± 2,14
Гематокрит НСТ, %	32,37 ± 0,80*	36,23 ± 0,66
MCV, фл	89,06 ± 0,74	89,3 ± 0,4
MCH, пг	30,50 ± 0,30	30,25 ± 0,39
MCHC, г/л	341,67 ± 2,0	338,62 ± 1,43
RDW, %	14,01 ± 0,29	14,16 ± 0,39
Тромбоциты (PLT) × 10 ⁹ /л	208,57 ± 17,63	231,50 ± 11,95
Ретикулоциты, %	2,07 ± 0,24**	1,08 ± 0,09
Лимфоциты (LYMPH), % × 10 ⁹ /л	21,05 ± 1,53 1,96 ± 0,12	17,60,0 ± 1,16 1,71 ± 0,11
Нейтрофилы сегментоядерные, % (GRAN), × 10 ⁹ /л	63,66 ± 1,43	68,63 ± 1,26
палочкоядерные, % × 10 ⁹ /л	6,83 ± 0,57 8,55 ± 0,97 0,96 ± 0,14	7,04 ± 0,38 8,0 ± 0,87 0,86 ± 0,11
Эозинофилы, % × 10 ⁹ /л	1,68 ± 0,19 0,17 ± 0,02*	1,27 ± 0,12 0,13 ± 0,02
Моноциты, % × 10 ⁹ /л	4,97 ± 0,37 0,52 ± 0,05	4,33 ± 0,45 0,43 ± 0,05
СОЭ, мм/час	36,97 ± 2,23	36,89 ± 2,18

Примечание: * – статистически значимые различия показателей относительно группы сравнения $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Note: * – statistically significant differences in indicators relative to the comparison group $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Статистически значимых различий в лейкоцитарной формуле между группами клеток не выявлено, однако наблюдалась тенденция к снижению количества сегментоядерных нейтрофилов и повышению палочкоядерных клеток, моноцитов и лимфоцитов у беременных основной группы. Нейтрофилы, моноциты, макрофаги составляют мощную антибактериальную систему организма. Именно фагоцитарные реакции обеспечивают первую линию защиты от инфекций. Нейтрофилы участвуют в воспалительных и иммунных реакциях, секретируют как провоспалительные (ИЛ-6, ИЛ-8), так и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокины.

Неспецифическая резистентность осуществляется нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, естественными киллерными клетками (ЕКК), белками острофазного ответа, белками системы комплемента и участниками этих реакций цитокинами.

У беременных ранних сроков гестации при невынашивании отмечается повышенное количество нейтрофилов и моноцитов, что указывает на активацию неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма беременной женщины, обуславливающих развитие гуморального иммунного ответа [14, 15, 16].

При анализе клеток красной крови у пациенток основной группы наблюдалось сниженное количество эритроцитов, гемоглобина, гематокритной величины ($p < 0,05$) и повышенное количество ретикулоцитов, что является характерным признаком анемии.

Ретикулоцитоз у беременных свидетельствует об усиленной регенерации эритроидного ростка костного мозга. В мазках периферической крови шизоциты обнаружены в двух случаях (тяжелая преэклампсия и тромбоз нижней полой вены).

Ключевую роль в патогенезе осложнений беременности играет иммунореактивность матери в отношении фетоплацентарного комплекса. Фетонегативными факторами могут быть инфекции, активация маточно-плацентарных макрофагов с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, сниженный уровень иммуносупрессорного фактора, продуцируемого лимфоцитами под влиянием прогестерона. Иммунология беременности является результатом интеграции сигналов и ответов, происходящих в материнской и плодово-плацентарной иммунной системе. Ключевым этапом формирования специфического (приобретенного) иммунного ответа является активация Т-лимфоцитов.

Специфический (адаптивный, приобретенный) иммунитет организма представлен клеточным и гуморальным механизмами, которые основаны на наличии двух популяций клеток – Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

В ходе данного исследования проведено изучение параметров иммунограммы с оценкой основных классов иммуноглобулинов, общего числа лимфоцитов (CD3+) с анализом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD8+), ЕКК (CD3–CD16+CD56+), В-лимфоцитов (CD19+). Проведен расчет отношения Т-лимфоцитов хелперной и цитотоксической функций (CD4+/CD8+).

Показатели клеточного и гуморального звена иммунитета у пациенток основной группы и группы сравнения приведены в таблице 2.

Оценка клеточного звена иммунитета у беременных показала, что у пациенток основной группы имеется существенно повышенное общее количество Т-лимфоцитов ($p < 0,05$) и CD4+Т-хелперов ($p < 0,01$). Количество Т-хелперов у беременных основной группы превалировало в 1,3 раза по отношению к группе сравнения, вследствие чего иммунореактивный индекс (ИРИ) оказался достоверно повышенным.

Таблица 2. Показатели Т-клеточной и гуморальной иммунной системы у обследованных беременных
Table 2. Indicators of T-cell and humoral immune system in the examined pregnant women

Показатели	Результаты, $M \pm m$	
	Основная группа, $n = 36$	Группа сравнения, $n = 25$
Т-лимфоциты (CD3+), % $\times 10^9/\text{л}$	$78,87 \pm 1,06^*$ $1,38 \pm 0,10^*$	$74,42 \pm 1,41$ $1,15 \pm 0,08$
Т-хелперы CD3+ CD4+, % $\times 10^9/\text{л}$	$49,24 \pm 1,21^*$ $0,86 \pm 0,07^*$	$43,75 \pm 1,28$ $0,66 \pm 0,05$
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+ CD8+, % $\times 10^9/\text{л}$	$26,67 \pm 1,04$ $0,44 \pm 0,03$	$28,26 \pm 1,24$ $0,43 \pm 0,03$
ИРИ	$1,97 \pm 0,11^*$	$1,62 \pm 0,09$
ЕКК (CD3–CD16+ CD56+), % $\times 10^9/\text{л}$	$7,46 \pm 0,76^*$ $0,13 \pm 0,01^*$	$11,68 \pm 1,25$ $0,17 \pm 0,02$
(CD4 + CD8) / ЕКК	$17,01 \pm 2,91^{**}$	$8,48 \pm 0,97$
В-лимфоциты (CD19+), % $\times 10^9/\text{л}$	$10,28 \pm 0,78$ $0,19 \pm 0,02^*$	$9,2 \pm 0,69$ $0,14 \pm 0,01$
С3, мг/дл	$117,61 \pm 6,05$	$128,55 \pm 4,86$
С4, мг/дл	$18,91 \pm 2,11^{**}$	$26,83 \pm 1,21$
IgA, г/л	$2,07 \pm 0,24$	$1,91 \pm 0,23$
IgG, г/л	$7,91 \pm 0,52^*$	$9,59 \pm 0,47$
IgM, г/л	$1,40 \pm 0,21$	$1,26 \pm 0,07$

Примечание: * – статистически значимые различия показателей относительно группы сравнения $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Note: * – statistically significant differences in indicators relative to the comparison group $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

По проведенным ранее исследованиям [16], у пациенток в I триместре при невынашивании беременности количество натуральных (NK-клетки), то есть естественных киллерных клеток и цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов было повышенным. Вероятно, NK-клетки и цитотоксические CD8+Т-лимфоциты в I триместре у беременных имеют важное значение для инвазии трофобласта [6].

В настоящем исследовании у женщин с осложненной беременностью в III триместре выявлено сниженное количество ЕКК в 1,42 раза ($p < 0,05$) по отношению к пациенткам группы сравнения. Данное положение может указывать на угнетение неспецифической резистентности при тяжелом течении беременности. Состояние ЕКК отражается на процессе запрограммированной клеточной гибели.

Уровень иммуноглобулинов различных классов позволяет оценить функциональную активность гуморального звена иммунной системы (результат активации В-лимфоцитов). У беременных женщин основной группы количество IgG было существенно сниженным ($p < 0,05$).

К естественному иммунитету относятся нейтрофилы, эозинофилы и моноциты. Достоверного различия между этими клетками в группах пациенток не обнаружено.

Для адекватной оценки сдвигов на клеточном уровне был использован ряд индексов (отношений), позволяющих оценить числовые показатели, которые отражают состояние иммунокомпетентных клеток. Так, отношение (нейтрофилы + эозинофилы + моноциты) / (CD4 + CD8) в основной группе беременных было снижено в 1,96 раза, (нейтрофилы + эозинофилы + моноциты) / В-лимфоциты – в 1,4 раза, а отношение (CD4 + CD8) / ЕКК в основной группе преобладало в 1,7 раза (CD4 + CD8) / ЕКК, (CD4 + CD8) / В-лимфоциты преобладало в 2,3 раза относительно группы сравнения (табл. 3).

Таблица 3. Отношение средних показателей неспецифического и адаптивного иммунитета у обследованных беременных

Table 3. The ratio of the average indicators of nonspecific and adaptive immunity in the examined pregnant women

Индексы (отношения)	Результаты, М ± m	
	Основная группа, n = 36	Группа сравнения, n = 25
(Нейтрофилы + эозинофилы + моноциты)/(CD4 + CD8)	5,78	11,34
(Нейтрофилы + эозинофилы + моноциты)/В-лимфоциты	39,58	54,29
(CD4 + CD8) / ЕКК	10,0	6,04
(CD4 + CD8) / В-лимфоциты	7,00	3,07

Полученные результаты характеризуют нарушение реакций фагоцитоза у пациенток основной группы и преобладание Т-клеточного звена иммунитета над неспецифической резистентностью и иммунологической реактивностью.

Фагоцитоз способствует моноклональной активации Т- и В-лимфоцитов, перестройке дифференцировки хелперов Th1-клеток в сторону хелперов Th2-клеток. Полученные результаты подтверждает несостоятельность неспецифического иммунитета в группе беременных с тяжелыми акушерскими осложнениями, ассоциированными с ТМА.

Белки системы комплемента относятся также к неспецифическим (врожденным) факторам защиты и являются интегральной частью иммунной системы. У беременных основной группы обнаружена тенденция к уменьшению С3 компонента и достоверное снижение С4 компонента комплемента, что может свидетельствовать о нарушении синтеза белков комплемента в печени и активности иммунных процессов в организме женщин с осложненным течением беременности.

Полученные результаты содержания цитокинов, АДAMТС-13, фактора Виллебранда, АИФ, CD95, прогестерона и количество циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови беременных женщин исследуемых групп представлены в таблице 4.

Таблица 4. Содержание цитокинов, АДAMТС-13, фактора Виллебранда, АИФ, CD 95, прогестерона и количество циркулирующих эндотелиоцитов у обследованных беременных, М ± m

Table 4. The content of cytokines, ADAMTS-13, von Willebrand factor, AIF, CD 95, progesterone and the number of circulating endotheliocytes in the examined pregnant women, М ± m

Показатели	Основная группа, n = 26	Группа сравнения, n = 30
ИЛ-1β, мг/дл	27,03 ± 11,71*	9,96 ± 0,82
ФНО-α, пг/мл	46,52 ± 10,23**	5,29 ± 0,97
АДАМТС-13, нг/мл	8,57 ± 0,46	8,88 ± 3,05
ФВ, нг/мл	31,35 ± 8,26	23,49 ± 3,52
АИФ, нг/мл	0,53 ± 0,17*	0,37 ± 0,06
CD95 (Fas-антиген)	1,57 ± 0,28	1,12 ± 0,23
Прогестерон, нмоль/л	538,45 ± 94,27***	1736,38 ± 71,84
Эндотелиоциты, клеток в 20 мкл плазмы	10,06 ± 1,37***	2,54 ± 0,54

Примечание: * – статистически значимые различия показателей в основной группе относительно группы сравнения $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Note: * – statistically significant differences in indicators in the main group relative to the comparison group $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Согласно полученным результатам, у беременных основной группы выявлен повышенный уровень ИЛ-1β и ФНО-α ($p < 0,05$). Содержание ФНО-α в 8,8 раза было выше у пациенток с осложненным течением беременности по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью, а уровень ИЛ-1β – в 2,7 раза. Цитокины способствуют активации клеток и дальнейшему повреждению эндотелия с одновременным усилением процесса апоптоза.

Благоприятный исход беременности во многом зависит от гормонального фона матери. Установлено регулирующее влияние прогестерона на процессы апоптоза, определяющего рост плаценты [8, 16]. Прогестерон подавляет апоптоз в клетках вневорсинчатого трофобласта путем множественных молекулярно-клеточных механизмов (ингибирование Fas, Fas-лиганда, каспазы-3 и др.). Иммуномодулирующее действие прогестерона изменяет соотношение между Th-1 и Th-2 лимфоцитами и спектр продуцируемых цитокинов. Высвобождение цитокинов, в том числе ФНО-α, из активированных Т-клеток приводит к повышению проницаемости мембран, повреждению эндотелия, риску

внутрисосудистого тромбоза. Уровень прогестерона у беременных с тяжелыми осложнениями был значительно снижен ($p < 0,001$).

Апоптоз или запрограммированная гибель клетки рассматривается как естественный процесс, представляющий собой основной компонент эмбриогенеза, морфогенеза, роста тканей, физиологической гибели клетки, функционирования иммунной системы и др. [6]. Четкое взаимодействие процессов апоптоза и пролиферации клеток каждого органа и системы лежит в основе постоянства клеточного гомеостаза тканей. Апоптоз может оказывать влияние на ускорение и замедление физиологических и патологических процессов в организме, что сопровождается классическими биохимическими и морфологическими изменениями в клетках.

Большинство форм апоптоза у позвоночных реализуется по митохондриальному пути, а не через рецепторы клеточной гибели. Митохондриальный сигнальный путь апоптоза реализуется в результате выхода апоптогенных Bcl-2 белков (Bax и Bak) из митохондрий в цитоплазму клетки. Выход апоптогенных белков осуществляется за счет разрыва митохондриальной мембраны или же путем открытия проницаемых каналов на внешней мембране митохондрий. Вследствие нарушения функционирования митохондрий изменяется состав и целостность клеточной мембраны. В цитозоль высвобождаются растворимые белки апоптоза – цитохром С, прокаспазы, апоптоз-индуцирующий фактор действует независимо от каспаз и самостоятельно индуцирует конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК клеток.

Этиопатогенез тромботической микроангиопатии (тромботической тромбоцитопенической пурпуры) связывают с недостаточным ферментным протеолизом мультимерной структуры ФВ, обладающего высокой способностью активировать тромбоциты [17]. При повреждении эндотелия и стимуляции эндотелия тромбином, провоспалительными цитокинами происходит экспрессия сверхкрупных мультимеров ФВ в кровотоке, которые в норме подвергаются расщеплению на мелкие фрагменты под действием фермента ADAMTS 13.

Повреждение эндотелия сосудов связано с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, попаданием в кровоток активированных нейтрофилов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток.

Эндотелиоциты обладают выраженной метаболической активностью и принимают активное участие в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, в синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляя барьерные функции. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологического процесса, преобладания тех или иных медиаторов воспаления, наличия гемодинамических сдвигов. Гемодинамические факторы при определенных условиях могут нарушать структуру и функцию эндотелия. В конечном итоге это приводит к изменению баланса между тромбогенностью и тромборезистентностью клеток эндотелия, увеличению проницаемости эндотелия для макромолекул, миграции эндотелиальных клеток, аккумуляции липопротеинов, адгезии тромбоцитов, лейкоцитов и др. Появление в кровотоке циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов является специфическим признаком эндотелиальной дисфункции, которая выявляется раньше клинической картины преэклампсии, что поддерживает предположение о дисфункции эндотелия как причине преэклампсии [11].

Количество десквамированных эндотелиоцитов у пациенток основной группы значительно преобладало по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью ($p < 0,001$). Эндотелиоциты являются источником тканевого фактора, что может привести к активации внешнего пути процесса свертывания крови с последующим дисбалансом белков в системе гемостаза. Недостаточность гомеостатического механизма индуцирует апоптоз.

Мембранными рецепторами готовности клеток к апоптозу являются Fas (CD95, Apo-1), TNF-R1 (ФНО-рецептор 1) и соответствующие им лиганды (Fas-лиганд и ФНО- α).

Fas-антиген экспрессируется на активированных Т- и В-клетках, с помощью CD95 происходит опосредование апоптоз-индуцирующих сигналов. У женщин основной группы имелась тенденция к повышению Fas-антигена ($t = 1,25$). Наиболее выраженный уровень АИФ выявлен у пациенток с тяжелой степенью преэклампсии и у пациентки с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

На основании проведенного исследования у беременных женщин с осложненным течением и критическими случаями, связанными с тромботической микроангиопатией, выявлена несостоятельность функционального состояния как врожденного, так и приобретенного звеньев иммунитета. У таких пациенток превалировало количество Т-хелперов лимфоцитов ($0,86 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$) на фоне сниженного уровня естественных киллерных клеток ($0,13 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$). Угнетение неспецифических факторов иммунной системы подтверждается сниженными индексами отношения неспецифических факторов и клеточного иммунитета. Среди беременных основной группы индекс суммы клеток (нейтрофилы + эозинофилы + моноциты) / (CD4 + CD8) составил 5,78 против 11,34 пациенток из группы

сравнения; индекс отношения (CD4 + CD8) / ЕКК был повышен – 10,0 против 6,04. Перестройка иммунной системы матери, вероятно, сопряжена с включением адаптивных резервных возможностей организма.

Дефицит иммуномодулирующего действия прогестерона изменяет соотношение между Th-1 и Th-2 лимфоцитами и усиливает выброс продуцируемых Th-2 лимфоцитами провоспалительных цитокинов. Высокий уровень ФНО- α , преобладающий в 8,8 раза по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью, и уровень ИЛ-1 β (преобладающий в 2,7 раза) свидетельствуют о нарушении физиологической тромборезистентности эндотелия сосудов. Повышенное количество циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови ($10,06 \pm 1,37$ клеток против $2,54 \pm 0,54$, $p < 0,001$) указывает на эндотелиальную дисфункцию.

Дисфункция эндотелия, сопровождаемая повышенным уровнем цитокинового спектра, угнетением неспецифических факторов иммунной защиты, вносит вклад в патогенез тяжелых акушерских осложнений.

Сниженное количество естественных киллерных клеток отражается на процессе запрограммированной клеточной гибели. Повышенный уровень апоптоз-индуцирующего фактора в результате активации Th-лимфоцитов на фоне высокого уровня цитокинов может свидетельствовать об ускоренном механизме апоптоза. Наиболее выраженный уровень апоптоз-индуцирующего фактора (более 1,5 нг/мл) выявлен у беременных с тяжелой степенью преэклампсии и атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

Анализ особенностей иммунной системы и выявленные нарушения в основных звеньях иммунитета в комплексе с оценкой функции эндотелия и процесса апоптоза у беременных женщин позволяет глубже понять проблему осложненного течения беременности и развития критических случаев. Нарушение иммунного механизма может стать одной из причин осложненного течения беременности и репродуктивных потерь.

Заключение. Результаты исследования показали, что ведущая роль в развитии эндотелиальной дисфункции и механизма апоптоза у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями, связанными с тромботической микроангиопатией, принадлежит недостаточному резерву неспецифической резистентности, нарушению функции клеточного и гуморального иммунитета на фоне низкого содержания прогестерона и высокого уровня цитокинового спектра.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Макацария А. Д., Акиншина С. В., Бицадзе В. О. Преэклампсия и HELLP-синдром как проявления тромботической микроангиопатии // Акушерство и гинекология. 2014. № 4. С. 4–10.
2. Фомина М. П., Дивакова Т. С., Ржеусская Л. Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями // Медицинские новости. 2014. № 3. С. 63–66.
3. Курлович И. В., Семенчук В. Л., Ещенко А. В., Ващилина Т. П. Современные аспекты возникновения преэклампсии // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»; под. ред.: К.У. Вильчук. Минск : ГУ Республиканская научная медицинская библиотека, 2016. Вып. 9. С. 78–83.
4. Сидорова И. С., Никитина Н. А., Тардов М. В., Стулин И. Д. Особенности церебрального кровотока при тяжелой преэклампсии и эклампсии // Акушерство и гинекология. 2020. № 12. С. 90–99.
5. Макацария А. Д. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 304 с.
6. Айламазян Э. К., Степанова О. И., Сельков С. А., Соколов Д. И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта : «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // Вестник РАМН. 2013. № 11. С. 12–21.

7. Медведь В. И., Бенюк В. А., Коваль С. Д., Ковалюк Т. В., Бенюк С. В. Особенности клеточного иммунитета у беременных с варикозной болезнью // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018. № 2 (7). С. 156–161.
8. Ткалич В. В., Купчик В. И. Структурные изменения в плаценте при преждевременных родах // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018. Т. 8, № 4. С. 80–83.
9. Вашилина Т. П., Курлович И. В., Семенчук В. Л. Факторы, сочетающиеся с задержкой роста плода // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*; под. ред.: К.У. Вильчук. Минск : ГУ Республиканская научная медицинская библиотека, 2018. Вып. 11. С. 29–32.
10. Зенько Л. И., Сидоренко В. Н. Микронутриенты в профилактике гипертензивных расстройств во время беременности // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*; под. ред.: Е. А. Улезко. Минск : ГУ Республиканская научная медицинская библиотека, 2021. Вып. 14. С. 110–115.
11. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 2003. 184 с.
12. Щеголов А. И., Туманова У. Н., Ляпин В. М., Серов В. Н. Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 6. С. 21–30.
13. Барановская Е. И., Лосицкая О. А., Войтехович Ю. А. Преэклампсия и преждевременные роды // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*; под. ред.: К.У. Вильчук. Минск : ГУ Республиканская научная медицинская библиотека, 2017. Вып. 10. С. 11–14.
14. Беженарь В. Ф., Иванова Л. А., Григорьев С. Г. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 3. С. 42–48.
15. Курлович И. В., Белуга М. В., Зубовская Е. Т., Матач Е. А., Митрошенко И. В., Демидова Р. Н., Юркевич Т. Ю., Римашевский В. В. Тромботическая микроангиопатия в практике акушера-гинеколога (обзор литературы) // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2019. № 4 (9). С. 530–541.
16. Курлович И. В., Белуга М. В., Зубовская Е. Т., Митрошенко И. В., Юркевич Т. Ю., Демидова Р. Н., Самуйленок Е. М. Предполагаемые механизмы невынашивания беременности ранних сроков // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*; под. ред.: К.У. Вильчук. Минск : ГУ Республиканская научная медицинская библиотека, 2017. Вып. 10. С. 51–58.
17. Vaught A. J., Gavrilaki E., Huepphen N., Blakemore K. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome : A link to atypical hemolytic syndrome // *Exp. Hematol*. 2016. Vol. 44, no. 5. P. 390–398.

References

1. Makatsaria A.D., Akinshina S. V., Bitsadze V. O. Preeclampsia and HELLP syndrome as manifestations of thrombotic microangiopathy. *Akusherstvoi Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014; (4): 4–10. (In Russ.).
2. Famina M.P., Divakova T.S., Rzhessusckaya L.D. Endothelial dysfunction and balance of angiogenic factors in pregnant women with placental disorders. *MeditinskiesNovosti*. 2014; (3): 63–66. (In Russ.).
3. Kurlovich I.V., Semenchuk V.L., Yeshenko A.V., Vashchilina T.P. Modern aspects of pre-eclampsia. Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems. Collection of scientific works. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”; edited by: K.U. Vilchuk. Minsk: Republican Scientific Medical Library. 2016; (9): 78–83. (In Russ.).
4. Sidorova I. S., Nikitina N.A., Tardov M.V., Stulin I.D. Features of cerebral blood flow in severe preeclampsia and eclampsia. *AkusherstvoiGinekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020; (12): 90–99. (In Russ.).
5. Makatsaria A.D. Thrombotic microangiopathies in obstetric practice. Moscow: GEOTAR-Media; 2017, 304 p. (In Russ.).
6. Ailamazyan E.K., Stepanova O.I., Selkov S.A., Sokolov D.I. Cells of Immune System of Motherand Trophoblast Cells: Constructive Cooperation for the Sake of Achievementof the Joint Purpose. *Vestnik RAMN*. 2013; (11): 12–21. (In Russ.).
7. Medved V.I., Benyuk V.A., Koval S.D., Kovalyuk T.V., Benyuk S.V. Features of cellular immunity in pregnant women with varicose veins. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2018; 2 (7): 156–161. (In Russ.).
8. Tklich V.V., Kupchik V.I. Structural changes in the placenta during premature birth. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2018; 8 (4): 80-83. (In Russ.).
9. Vashchylina T.P., Kurlovich I.V., Semenchuk V.L. Factor associated for intrauterine growth retardationof the fetus. odern aspects of pre-eclampsia. Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems. Collection of scientific works. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”; edited by: K.U. Vilchuk. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2018; (11): 29–32. (In Russ.).

10. Zenko L.I., Sidorenko V.N. Micronutrients in the prevention of hypertensive disorders during pregnancy. Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems. Collection of scientific works. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"; edited by: E. A. Ulezko. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2021; (14): 110–115. (In Russ.).
11. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction / ed. by N. N. Petrishchev. St. Petersburg: SPB State Medical University, 2003; 184 p. (In Russ.).
12. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M., Serov V.N. Syncytiotrophoblast of placental villi in normal and preeclampsia. *Akusherstvoi Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020; (6): 21–30. (In Russ.).
13. Baranouskaya E.I., Lositskaya O.A., Voytehovitch Y.A. Preeclampsia and preterm birth. Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems. Collection of scientific works. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"; edited by: K.U. Vilchuk. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2017; (10): 11–14. (In Russ.).
14. Bezhenar V. F., Ivanova L. A., Grigoriev S. G. "High-risk" pregnancy and perinatal losses. *Akusherstvoi Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020; (3): 42–48. (In Russ.).
15. Kurlovich I.V., Beluga M.V., Zubovskaya E.T., Matoch E.A., Mitroshenko I., Dziamidava R.N., Yurkevich T.Yu., Rimashevsky V.V. Thrombotic microangiopathy in the practice of an obstetrician-gynecologist (literature review). *Reproductive health. Eastern Europe*. 2019; 4 (9): 530–541. (In Russ.).
16. Kurlovich I., Beluga M., Zubovskaya E., Mitroshenko I., Yurkevich T., Dziamidava R., Samuylenok E. Proposed mechanisms of miscarriage early pregnancy. Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems. Collection of scientific works. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"; edited by: K.U. Vilchuk. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2017; (10): 51–58. (In Russ.).
17. Vaught A.J. Gavrilaki E., Huepphen N., Blakemore K. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome : A link to atypical hemolytic syndrome. *Exp. Hematol*. 2016; 44 (5). P. 390–398.

Информация об авторах

И.В. Курлович, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: ivan.kurlovich@gmail.com.

Е.Т. Зубовская, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории акушерской и гинекологической патологии, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

Д.В. Бурьяк, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией акушерской и гинекологической патологии, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

О.Н. Пересада, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь, e-mail: dr-olga@yandex.ru.

Р.Н. Демидова, научный сотрудник лаборатории акушерской и гинекологической патологии, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

Т.Ч. Капора, младший научный сотрудник лаборатории акушерской и гинекологической патологии, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

М.В. Белуга, научный сотрудник лаборатории акушерской и гинекологической патологии, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

Information about the authors

I.V. Kurlovich, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: ivan.kurlovich@gmail.com.

A.T. Zubovskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

D.V. Buryak, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

O.A. Peresada, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belarussian medical academy of postgraduate education, Minsk, Belarus, e-mail: dr-olga@yandex.ru.

R.N. Demidova, Researcher, Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

T.Ch. Kapora, Junior Researcher, Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

M.V. Beluga, Researcher, Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.*

* Статья поступила в редакцию 22.01.2023; одобрена после рецензирования 14.03.2023; принята к публикации 23.03.2023.

The article was submitted 22.01.2023; approved after reviewing 14.03.2023; accepted for publication 23.03.2023.