

Формирование «воспалительного» типа микроциркуляции при осложненной беременности как фактор развития перинатальной патологии

И.А. Газиева — к.б.н., с.н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»;

Г.Н. Чистякова — д.м.н., руководитель отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»;

И.И. Ремизова — к.б.н., и.о. с.н.с. отделения экологической репродуктологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»;

М.Н. Тарасова — к.б.н., и.о. н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург

Generation of «inflammatory» microcirculation mode by complicated pregnancy as the determinative factor of perinatal pathology development

I.A. Gazieva, G.N. Chistjakova, I.I. Remisova, M.N. Tarasova

Резюме

Целью работы явилась оценка особенностей межклеточного информационного обмена на уровне дистантных и контактных взаимодействий при беременности, осложненной во второй половине фетоплацентарной недостаточностью (ФПН).

Проанализированы результаты обследования 75 женщин во втором триместре беременности. Основную группу составили 47 женщин, беременность которых осложнилась в поздние сроки гестации ФПН, группу сравнения составили 28 женщин, беременность которых до момента родоразрешения протекала физиологически. Методом проточной лазерной цитофлюориметрии определяли количество клеток, экспрессирующих молекулы адгезии CD11b, CD11c, CD54. Содержание цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , а также белков острой фазы С-реактивного белка, лактоферрина, церулоплазмينا в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistica 6.0", достоверность различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Установлено, что при беременности, осложнившейся впоследствии фетоплацентарной недостаточностью, имеет место нарушение информационного обмена как на уровне межклеточной кооперации (повышение уровня экспрессии молекул адгезии CD11b, CD11c, CD54), так и на уровне дистантных взаимодействий, опосредованных провоспалительными медиаторами (гиперпродукция IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , СРБ). Снижение содержания лактоферрина и увеличение уровня церулоплазмينا свидетельствует об увеличении нагрузки на системы детоксикации. Данные изменения способствуют чрезмерной активации эндотелиальных клеток и повышению адгезивности эндотелия, что обуславливает усиление прокоагулянтной активности и риск тромботических осложнений вследствие патологических гемодинамических сдвигов. Таким образом, при беременности, осложненной во второй половине ФПН, нарушение иммунологической регуляции в силу несостоятельности фетопротекторных механизмов вносит существенный вклад в формирование «воспалительного» типа микроциркуляции и способствует прогрессированию гемодинамических нарушений в системе фетоплацентарного комплекса.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность; молекулы адгезии; цитокины; эндотелий; межклеточный информационный обмен.

Resume

The aim of the research: to estimate features of intercellular data exchange mechanisms at distant and contact level in pregnancy, complicated in the later half of the gestational process by fetoplacental insufficiency. 75 women in second trimester of pregnancy were examined. The main group consisted of 47 women with evident fetoplacental insufficiency in the second half of pregnancy, the group of comparison was made by 28 women with physiological pregnancy until delivery. Number of adhesion molecules CD11b, CD11c, CD54 expressed cells was estimated by flow cytometry. Level of cytokines IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , and concentration of acute phase proteins (C-reactive protein, lactoferrin, ceruloplasmin) in blood serum was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical data analysis was carried out with use of an application package "Statistica 6.0", the reliability of distinctions between groups was estimated by use of the nonparametric U-Mann-Whitney criterion. It has been found impair of data exchange by both intercellular cooperation (increase expression level of adhesion molecules CD11b, CD11c, CD54) and distant interaction mediated pro-inflammatory mediators (increase of a serum level of IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , CRP). Decrease of lactoferrin concentration and increase of ceruloplasmin level is the evidence of load growth for antioxidant system. This changes determine hyperactivation of endothelial cells and increase endothelium adhesiveness, what determine increase of coagulation activity and risk of thrombotic complications as a result of pathological hemodynamical changes. Consequently by pregnancy, complicated in the later terms by fetoplacental insufficiency, immune regulation failure as a result of fetoprotective mechanisms failure make for «inflammatory» microcirculation mode and determine progress of hemodynamical damage in fetoplacental complex.

Key words: fetoplacental insufficiency; adhesion molecules; cytokines; endothelium; intercellular data exchange.

Существование двух генетически чужеродных организмов матери и плода определяется механизмами иммунологической регуляции и фетопротекции [1, 2, 3, 4]. Основы формирования перинатальной патологии (внутриутробного инфицирования, гипоксии, задержки внутриутробного роста плода) закладываются уже в ранние сроки гестации при нарушении иммунологической регуляции непрерывного «диалога» в системе мать-плод [5, 6, 7, 8, 9]. Перспективы поиска резервов снижения риска развития перинатальной патологии в значительной степени связаны с определением предпосылок данных изменений, пусковых факторов развития патологических реакций организма или причин несостоятельности механизмов регуляции этих процессов, а также стадии и степени их предотвратимости и компенсации [10, 11, 12, 13, 14].

В настоящее время большое количество исследований посвящено поиску связующего звена между локальными изменениями в плаценте и системной воспалительной реакцией при беременности [15, 16, 17, 18]. Процесс неспецифического воспаления, возникающий в ответ на инвазию трофобласта в ранние сроки беременности, при нарушении механизмов иммунорегуляции может приводить к гиперактивации клеток врожденного иммунитета, прежде всего моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы, что способствует избыточной продукции провоспалительных цитокинов, формированию оксидативного стресса и дисфункции эндотелия, непосредственно обуславливающей развитие перинатальной патологии [19, 20, 21].

Степень участия иммунологических механизмов в регуляции процесса вынашивания плода остается в стадии изучения. Если роль системы врожденного иммунитета в развитии основных патологических состояний в процессе гестации на сегодняшний день является доказанной, то вовлеченность системы адаптивного иммунитета в формирование акушерской патологии остается дискуссионной, поскольку эффекторные клетки обладают относительно высокой резистентностью к антиген-специфическим факторам системной альтерации. Данные о нарушении процессов активации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, продукции и регуляции синтеза медиаторов межклеточного взаимодействия в качестве предикторов развития перинатальной патологии немногочисленны, что и определило цель настоящего исследования.

Цель: оценить особенности межклеточного информационного обмена на уровне дистантных и контактных взаимодействий при беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью (ФПН).

Материал и методы

Проведено клинико-лабораторное исследование периферической крови 75 женщин во втором триместре бе-

ременности. Основную группу составили 47 женщин, беременность которых осложнилась во второй половине гестации ФПН. Критерием исключения служила выявленная тяжелая соматическая патология в стадии суб- и декомпенсации. Наличие ФПН констатировали на основании данных комплексного динамического наблюдения, основными критериями при постановке диагноза являлись: изменение толщины и структуры плаценты, количества и качества околоплодных вод, задержка внутриутробного развития плода по данным ультразвуковой биометрии, снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока при доплерометрии, наличие признаков внутриутробного страдания плода методом кардиотокографии. Фетоплацентрические и доплерометрические исследования осуществляли с помощью ультразвукового аппарата "Aloka SSD-1400" (Япония), мониторинг за состоянием плода – с использованием кардиотокографа "Team 8000" фирмы "Oxford" (Англия). Группу сравнения составили 28 женщин с физиологически протекающей беременностью, сопоставимые с основной группой по возрасту, паритету и срокам беременности. Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе "FACS Calibur" фирмы "Becton Dickinson" (США) с использованием наборов моноклональных антител фирмы "Simulstest IMK Lymphocyte" того же производителя. Определяли количество клеток, экспрессирующих молекулы адгезии CD54 (ICAM-1), CD11b, CD11c в общем пуле лимфоцитов и в популяции Т-клеток. Концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ) и белков острой фазы (С-реактивного белка (СРБ), лактоферрина, церулоплазмينا) в сыворотке крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа, согласно рекомендациям производителей. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistica 6.0", проверку статистических гипотез осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов иммунофенотипирования лимфоцитов выявил повышение соотношения активированных и покоящихся иммунокомпетентных клеток при патологически протекающей беременности вследствие увеличения уровня экспрессии молекул межклеточной адгезии (таблица 1).

Известно, что активация клеток сопровождается появлением на их поверхности молекул адгезии – селектинов и интегринов. Молекулы межклеточной адгезии представляют собой связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток по принципу лиганд-рецепторного соединения. С их помощью клетки при движении могут контактировать друг с другом или перемещаться по внеклеточному матриксу. Активированные лимфоциты экспрессируют на своей поверхности адгезивный рецептор CD54, в меньшей степени на этих клетках представлены интегрины CD11b и CD11c. Существует два механизма

Ответственный за ведение переписки -
Газиева Ирина Александровна
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1
e-mail: uchsek@niiommm.ru

увеличения числа молекул адгезии на поверхности клеток: у многих клеток большие запасы этих молекул хранятся во внутриклеточных везикулах, которые способны через несколько минут после активации устремляться к поверхности цитоплазматической мембраны; другой механизм заключается в синтезе таких молекул *de novo* и переносе их на поверхность.

Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD54, повышалось при осложненной беременности в 1,3 раза, процентное содержание CD3+CD54+-лимфоцитов также увеличивалось в 1,7 раза по сравнению с аналогичными показателями в группе здоровых беременных женщин. Абсолютная численность лимфоцитов, экспрессирующих ICAM-1, повышалась в общем пуле лимфоцитов и в популяции Т-клеток в 1,6 и 2,0 раза соответственно. Относительное содержание CD3+CD11b+-лимфоцитов возрастало в 2,2 раза, абсолютное содержание этих клеток – в 2,1 раза. Процент Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу CD11c, повышался в 1,6 раза относительно аналогичного показателя в группе сравнения. Оценка соотношения активированных клеток в общем пуле лимфоцитов и в популяции Т-лимфоцитов показала, что готовность к межклеточной кооперации на уровне контактных взаимодействий проявляют прежде всего Т-клетки.

ICAM-1 является лигандом для лейкоцитарных β 2-интегринов и служит лигандом процесса воспаления, позволяя лейкоцитам узнавать соответствующие участки поверхности эндотелиальных клеток. Основная функция ICAM-1 заключается в обеспечении адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их миграцией в ткани. Клеточные формы молекул адгезии служат связующим звеном специфических этапов взаимодействия лейкоцитов и эндотелиальных клеток и вовлекаются в патофизиологию осложнений беременности. Экстернализация (выход на поверхность клетки) адгезионных рецепторов обеспечивает установление контактов лимфоцитов с эндотелиоцитами и миграцию их через эндотелиальный барьер в субэндотелиальный матрикс. В результате циркуляция повышенного количества активированных клеток в системном русле способствует процессам активного взаимодействия лейкоцитов с внутренней выстилкой сосудов, длительной стимуляции эндотелия, что может приводить к его гиперактивации с формированием эндотелиальной дисфункции и прогрессированию воспалительного ответа. Таким образом, при осложненной беременности отмечается усиление экспрессии лимфоцитами крови ряда рецепторов межклеточного взаимодействия, которое свидетельствует о нарушении иммунологической регуляции и информационного обмена на уровне межклеточной кооперации.

Взаимодействие лейкоцитов и эндотелия является одним из ключевых механизмов воспаления. Регуляция адгезии осуществляется эндогенными факторами или при участии внешних агентов. В первом случае активаторами адгезии могут быть производные комплемента, цитокины (прежде всего TNF- α , IL-1), лейкотриены, факто-

ры свертывающей системы крови, усиливающие адгезивные свойства эндотелия. В свою очередь такие стимуляторы, как IFN- β , TNF- α , компонент комплемента C3a не только усиливают адгезивность эндотелия, но и повышают секрецию эндотелиоцитами факторов, потенцирующих адгезивность лейкоцитов, таким образом, действуют на оба типа клеток-участников процессов межклеточного взаимодействия в кровяном русле.

Выработка цитокинов является непосредственным отражением функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Определяя характер межклеточных взаимодействий, цитокины оказывают вовлеченными во все механизмы развития иммунного ответа и воспаления. Регуляция синтеза цитокинов во время беременности направлена на перестройку межклеточных взаимоотношений, которая должна обеспечить нормальное функционирование органов и систем материнского организма и вынашивание генетически чужеродного плода.

Результаты проведенных исследований показали, что при патологически протекающей беременности имеет место изменение концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (таблица 2). При осложненной беременности выявлена выраженная активация синтеза провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ . Уровень TNF- α повышался в 2,8 раза, концентрация другого классического провоспалительного цитокина IL-6 – в 2,1 раза, содержание IL-8 – увеличивалось трехкратно, а продукция IFN- γ – в 2,5 раза в сравнении с аналогичными показателями при физиологически протекающей беременности. Содержание IL-1 β , напротив, снижалось в 1,8 раза.

Одним из наиболее значимых гуморальных медиаторов воспаления является фактор некроза опухоли (TNF- α). Он продуцируется моноцитами-макрофагами, эндотелием и некоторыми другими клетками и оказывает провоспалительное, иммуномодулирующее действие, способствуя накоплению в крови комплекса свободных радикалов и перекиси водорода. В результате высвобождения TNF- α изменяется функциональное состояние эндотелия, повышается проницаемость капилляров, активируется система свертывания крови. TNF- α увеличивает синтез нейтрофилами и моноцитами молекул эндотелиальной, лейкоцитарной и внутрисосудистой адгезии. Провоспалительный эффект TNF- α усиливается тем, что он способен индуцировать синтез острофазных белков и других провоспалительных соединений, обладающих хемотрактивными действиями, таких как IL-1, IL-6, IL-8.

IL-6 также является основным участником процесса воспаления, медиатором, определяющим динамическое равновесие в системе цитокиновой регуляции и нормализацию иммунологической адаптации, поскольку может подавлять синтез ранних цитокинов, запускающих воспалительный каскад, на уровне транскрипции белка. Основными продуцентами IL-6 являются Т-лимфоциты, макрофаги и клетки эндотелия. IL-6 регулирует силу и продолжительность иммунного ответа, гемопоэз, продукцию иммуноглобулинов и синтез белков острой фазы. Повышенный уровень этого цитокина на фоне угнетения

синтеза IL-1 β может свидетельствовать о включении механизмов, уравнивающих воспалительную реакцию и ограничивающих повреждение тканей агрессивными субстанциями.

Хемотаксический цитокин IL-8 продуцируется иммунокомпетентными клетками и эндотелием в ответ на антигенную стимуляцию и активацию цитокиновой сети. IL-8 играет важную роль в инициации и поддержании воспалительного процесса, индуцируя в свою очередь экспрессию молекул адгезии, способных осуществлять взаимодействие лейкоцитов и эндотелиальных клеток с последующим привлечением макрофагов и нейтрофилов в зону воспаления. В отличие от классических провоспалительных цитокинов, которые активируют гены белков – реактантов острой фазы воспаления, хемокины регулируют процесс хемотаксиса и хемотаксиса, обеспечивая рекрутирование лейкоцитов в ответ на стимуляцию флогогенами.

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов индуцирует активацию клеток внутренней выстилки сосудов, которые в условиях длительной стимуляции сами синтезируют ряд провоспалительных цитокинов, выступая, таким образом, не только клетками-мишенями, но и эффекторами, поддерживающими воспалительный ответ.

Полученные данные позволяют прийти к заключению о том, что система провоспалительных цитокинов при беременности, осложненной впоследствии ФПН, претерпевает стадии активации и модуляции с участием механизмов частичного подавления их синтеза в совокупности с блокированием генов провоспалительных цитокинов под влиянием IL-6 и конкуренцией циркулирующих цитокинов с их рецепторными антагонистами, на что указывает снижение уровня IL-1 β . При нарушении механизмов иммунологической регуляции этих процессов имеет место воспалительная трансформация микроциркуляции, обуславливающая гемодинамические нарушения в фетоплацентарном комплексе.

В качестве компенсации избыточных проявлений системного воспаления в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов. Динамика изменений уровня иммунорегуляторных цитокинов характеризовалась статистически значимым повышением концентрации IL-4 в 1,4 раза в сравнении с аналогичным показателем в группе здоровых беременных женщин. Уровень IL-10, напротив, снижался в 1,4 раза. Увеличение содержания IL-4 в сыворотке крови свидетельствует о включении иммунных реакций материнского организма, связанных с переключением иммунного ответа на Th2-зависимый путь. По современным представлениям, физиологическое развитие беременности сопровождается смещением системного иммунного ответа в сторону Th2-доминирования, что ослабляет и подавляет неблагоприятные клеточноопосредованные реакции материнского организма в отношении плода. IL-4 блокирует как спонтанную, так и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и IL-8, TNF- α), а так-

же супероксидных радикалов. Посредством IL-10 происходит подавление клеточного и стимуляция гуморального ответа, снижение уровня данного регуляторного цитокина на фоне избыточной продукции провоспалительных медиаторов является неблагоприятным прогностическим фактором для успешного прогрессирования беременности.

Полученные данные позволяют констатировать состояние гиперактивации клеток врожденного и приобретенного иммунитета при патологическом протекании беременности, о котором свидетельствует увеличение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ . Одновременное повышение уровня IL-4 отражает влияние фактора, направленного, очевидно, на ограничение системной активации материнского организма путем ингибирования усиленной продукции медиаторов воспаления.

Цитокины являются ключевыми эндогенными факторами, повышающими адгезию в системе «лейкоциты-эндотелий». Способность стимулировать адгезивный процесс является одним из биологических эффектов цитокинов. Повышение во внутрисосудистом пуле уровня эндогенных флогогенов, инициирующих биологическую реакцию воспаления, в том числе TNF- α , IL-1 β , IFN- β , вызывает изменение функционального состояния эндотелия, а продолжительная стимуляция провоспалительными медиаторами, секретируемыми клетками врожденного иммунитета, активными формами кислорода и другими агрессивными факторами – его дисфункцию. Следствием этого является длительная вазоконстрикция и формирование протромбогенного статуса. Эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением противосвертывающей и противовоспалительной активности эндотелия. Активированные эндотелиоциты высвобождают в больших количествах тканевый фактор, фактор фон Виллбранда и фибронектин, что также увеличивает коагуляционный потенциал крови.

Неотъемлемой частью воспалительного ответа является повышенный синтез белков острой фазы, опосредованный первичными медиаторами межклеточного взаимодействия. Представляя собой связующее звено между иммунной системой и различными механизмами антигеннеспецифической резистентности, белки острой фазы обладают многочисленными регуляторными эффектами в отношении иммунокомпетентных клеток. Выраженное изменение цитокинового профиля при беременности при несостоятельности системы антиоксидантной защиты может приводить к диссонансу в выработке отдельных белков, который может быть ранним и легко уловимым критерием патологического процесса.

Проведенные исследования показали, что при патологически протекающей беременности происходит повышение уровня как характерных представителей группы провоспалительных острофазных белков, так и медиаторов, обладающих антиоксидантным действием. Концентрация СРБ в сыворотке крови увеличивалась в 3,1 раза в сравнении с аналогичным показателем в группе сравнения. Одним из основных стимуляторов продукции СРБ

является IL-6, уровень которого в сыворотке крови в этот период также значительно повышался.

Содержание лактоферрина, одного из наиболее динамичных реактантов воспаления, снижалось при осложненной беременности в 1,5 раза в сравнении с уровнем этого белка в группе здоровых женщин. Лактоферрин, наряду с лизоцимом, является основным компонентом специфических гранул нейтрофилов и секретируется при активации этих клеток, в то же время защищая нейтрофилы от окислительного повреждения с помощью механизма ингибирования перекисного окисления липидов. Сниженный уровень этого белка при осложненной беременности позволяет констатировать неполноценность механизмов защиты клеток и тканей организма в период значительной активации иммунитов и усиления выработки ими свободных радикалов и других агрессивных факторов.

Концентрация церулоплазмينا повышалась в 1,3 раза, что может свидетельствовать о включении механизмов подавления аутоагрессии, поскольку увеличение концентрации церулоплазмينا является ответной реакцией организма на избыточную продукцию активных форм кислорода. Наряду с другими металлсвязывающими протенами, церулоплазмин относится к неферментной системе антиоксидантной защиты, которая лимитирует цитотоксические эффекты активных форм кислорода, обеспечивая мембранопротекцию.

Таким образом, динамика изменения уровня прооксидантных и антиоксидантных белков острой фазы при патологически протекающей беременности имеет одинаковую направленность, что указывает на включение механизмов, обеспечивающих поддержание определенного баланса в отношении ограничения развития системного воспаления. Изменение сывороточной концентрации белков острой фазы является, с одной стороны, важным признаком накопления в циркуляции факторов воспалительного каскада, который оказывает повреждающее действие на эндотелий, обуславливает прогрессирование эндотелиальной дисфункции и воспалительную трансформацию микроциркуляции, с другой – свидетельствует об увеличении нагрузки на системы детоксикации и активации антиоксидантной системы.

Проведенные исследования показали, что иммуноопосредованные события, происходящие при патологически протекающей беременности, тесно взаимосвязаны, направлены на потенцирование и поддержание провоспалительного эффекта, а также обладают аддитивными свойствами, усиливая друг друга и обуславливая тем самым прогрессирование нарушений. Так, активация лейкоцитов в системной циркуляции сопровождается усилением продукции активных форм кислорода и формированием оксидативного стресса. Свободные радикалы и другие агрессивные субстанции, в том числе продукты перекисного окисления липидов способствуют дополнительной активации материнских лейкоцитов. Индукция молекул адгезии регулируется различными цитокинами, в то же время сами молекулы межклеточной адгезии оказывают выраженное влияние на продукцию ряда цитокинов,

регулируя функциональное состояние лейкоцитов путем усиления взаимодействия этих клеток с эндотелием. Активированные лейкоциты способны прикрепляться к эндотелиальным клеткам и, в свою очередь, инициировать их активацию в любой точке кровеносного русла. Активация эндотелиальных клеток сопровождается секрецией хемокинов, привлекающих все новые лейкоциты в очаг воспаления, провоспалительных цитокинов, обеспечивающих аутокринную и паракринную стимуляцию эндотелия и лейкоцитов, а также экспрессией молекул, способствующих адгезии лейкоцитов к эндотелию и вовлечению все новых сосудов кровеносной системы матери в патологический процесс.

Таким образом, при осложненной беременности создается некий порочный круг, при котором активация лейкоцитов и эндотелиальная дисфункция являются непосредственно связанными процессами, способствующими прогрессированию патологического состояния. Ранее нами показано, что в первом триместре беременности, осложнившейся впоследствии ФПН, экспрессия маркеров готовности к апоптозу на активированных лейкоцитах значительно снижена [22]. В результате увеличивается время их циркуляции в кровотоке, что способствует поддержанию и дальнейшему прогрессированию воспалительного ответа.

Гиперпродукция цитокинов и белков острой фазы воспаления, которые синтезируются в печени в ответ на воздействие провоспалительных медиаторов, прежде всего IL-6, а также IL-1 β и TNF- α , обуславливает снижение тромборезистентных свойств эндотелия и является возможной причиной развития тромботических осложнений при беременности. СРБ в свою очередь активирует продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α в макрофагах, индуцирует экспрессию клеточных молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) и моноцитарного хемоаттрактанта MCP-1 на эндотелиальных клетках, внося дополнительный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции и воспалительной трансформации микроциркуляции.

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что патологически протекающая беременность характеризуется активацией клеток, относящихся к системе мононуклеарных фагоцитов, и гиперпродукцией медиаторов воспаления (IL-6 и IL-8, TNF- α). Повышение уровня монокинов в сыворотке крови свидетельствует о значительном вкладе в формирование воспалительной реактивности организма беременной женщины системы врожденного иммунитета. Провоспалительные цитокины регулируют функциональное состояние эффекторных клеток системы приобретенного иммунитета, обеспечивая мобилизацию лимфоцитов и активацию иммунного ответа при неспецифической реакции на повреждение. При встрече с носителями чужеродной генетической информации факторы неспецифической резистентности опосредуют формирование весьма эффективной специфической защиты от антигенных структур. Повышение экспрессии молекул межклеточной адгезии

CD54, CD11d и СВ11с на лимфоцитах крови, а также усиление продукции IFN- является доказательством вовлечения факторов адаптивного иммунитета в процесс «воспалительной» трансформации микроциркуляции. В свою очередь цитокины вызывают развитие острофазового ответа и выброс белков, оказывающих повреждающее действие на эндотелий и клетки других органов и тканей. При патологически протекающей беременности происходит повышение уровня как провоспалительных острофазных белков (СРБ), так и белков, обладающих антиоксидантным и обезвреживающим в отношении патогенных факторов действием (щелулоплазмина). Прогностически неблагоприятным в плане усиления воспалительных реакций является повышение уровня СРБ на фоне сниженного уровня лактоферрина и сохранение в циркуляции повышенного числа спонтанно активированных лейкоцитов, продуцирующих агрессивные провоспалительные субстанции.

Провоспалительная направленность иммунных реакций при осложненной беременности приводит к длительной активации эндотелия, способствующей в итоге измене-

нию его функционального состояния и формированию эндотелиальной дисфункции. Нарушение межклеточного информационного обмена на уровне дистантных эффектов, опосредованных цитокинами, а также контактных взаимодействий (межклеточной кооперации), опосредованных молекулами адгезии, является предиктором развития основных патологических состояний в процессе гестации. Повышение уровня экспрессии молекул адгезии свидетельствует о выраженном средстве иммунокомпетентных клеток к эндотелию, что обуславливает изменение функционального состояния внутренней выстилки сосудов, усиление прокоагулянтной активности и микротромбообразование вследствие патологических реологических сдвигов. Таким образом, при беременности, осложненной ФПН, нарушение информационного обмена на уровне межклеточных взаимодействий в силу несостоятельности фетопротекторных механизмов вносит существенный вклад в формирование «воспалительного» типа микроциркуляции и способствует прогрессированию гемодинамических нарушений в системе фетоплацентарного комплекса. ■

Литература:

1. Павлов О.В., Сельков С.А. Иммунологи репродукции: старые догмы и новые представления. Журнал акушерства и женских болезней 2004; LVIII (1): 89-97.
2. Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю. Иммунологи беременности. Акушерство и гинекология 2007; 5: 42-5.
3. Ширшев С.В. Иммунологи материнско-фетальных взаимодействий. Екатеринбург: УрО РАН; 2009.
4. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2009; 8 (2): 5-15.
5. Ранние сроки беременности. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. (ред.). М.: «Status Praesens»; 2009.
6. Кудршова А.В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода. Автореферат дисс. ... д.б.н. М., 2006.
7. Орлов В.И., Авручка В.В., Крымшохалова З.С., Крукиер И.И. Продукция факторов роста и vasoактивных веществ при синдроме задержки роста плода. Журнал акушерства и женских болезней 2008; LVII (2): 84-9.
8. Иммунологическая загадка беременности. Сотникова Н.Ю. (ред.). Иваново: Издательство МИК; 2005.
9. Romero R., Nien J.K., Espinoza J. et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. J Matern Fetal Neonatal Med 2008; 21(1): 9-23.
10. Прокопенко В.М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза. Журнал акушерства и женских болезней 2007; LVI (4): 31-6.
11. Олемпиева Е.В., Микашинович З.И. Развитие окислительного стресса при осложненном течении беременности. Клиническая лабораторная диагностика 2008; 10: 17-9.
12. Савченко Т.Н., Новикова Л.И., Дондуп О.М., Протопопова Л.О. Маркеры острой фазы воспаления при невынашивании беременности в ранние сроки. Российский вестник акушера-гинеколога 2008; 2: 13-5.
13. Hung T.H., Chen S.F., Liou J.D. et al. Bax, Bak and mitochondrial oxidants are involved in hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in human placenta. Placenta 2008; 29 (7): 565-83.
14. Steinberg G., Khankin E.V., Karumanchi S.A. Angiogenic factors and preeclampsia. Thromb Res 2009; 123 (2): 93-9.
15. Макацари А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006.
16. Айламаз Э.К., Соколов Д.И., Сельков С.А. Гестоз и атеросклероз: общность патогенетических механизмов. Журнал акушерства и женских болезней 2009; LVIII (1): 5-15.
17. Шестопалов А.В., Арутюн А.В., Акуева М., Шестопалова М.А., Буштырева И.О. Окислительный стресс в патологии плацентации. Журнал акушерства и женских болезней 2009; LVIII (1): 93-100.
18. Parra M., Rodrigo R., Barja P. et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. Am J Obstet Gynecol 2005; 193 (4): 1486-91.
19. Титов В.Н., Дугин С.Ф., Дмитриев В.А., Копылов М.А. Эссенциальные полиеновые жирные кислоты и артериальное давление. Механизмы физиологического влияния. Клиническая лабораторная диагностика 2006; 11: 3-12.
20. Сухих Г.Т., Вихлева Е.М., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Шуршалова А.В., Холин А.М. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. Акушерство и гинекология 2008 (5): 3-7.
21. Kim I., Moon S.O., Kim S.H., Kim H.J., Koh Y.S., Koh C.Y. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. J Biol Chem. 2001; 276 (10): 7614-20.
22. Чисткова Г.Н. Иммунные механизмы формирования перинатальной патологии. Автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2005.