



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.5.005>
УДК 618.3+616.155.2-0.36.11]-08/.084



Курлович И.В.¹ ✉, Зубовская Е.Т.¹, Пересада О.А.², Бурьяк Д.В.¹, Капора Т.Ч.¹,
Панкратова О.А.¹, Белуга М.В.¹, Пашкевич Л.Н.¹, Демидова Р.Н.¹, Литвинюк О.В.¹

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

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цитокины иммунной системы в патогенезе дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных женщин с тяжелыми осложнениями

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция – Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Пересада О.А.; дизайн исследования – Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Бурьяк Д.В.; сбор материала – Капора Т.Ч., Панкратова О.А., Белуга М.В., Литвинюк О.В.; обработка, написание текста – Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Демидова Р.Н.; общеклинические и биохимические исследования крови, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, уровень цитокинов, апоптоз-индуцирующего фактора, эндотелина-1, определение количества эндотелиоцитов в плазме крови, количества шизоцитов – Зубовская Е.Т., Пашкевич Л.Н.

Подана: 04.10.2022

Принята: 17.10.2022

Контакты: ivan.kurlovich@gmail.com

Резюме

Цель. Определить роль цитокинов в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза, связанных с тромботической микроангиопатией, у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями.

Материалы и методы. Проведено обследование 90 беременных женщин, из них 60 пациенток – с патологическим течением беременности и критическими случаями (основная группа), 30 женщин – с физиологически протекающей беременностью (группа сравнения). Общеклинические и биохимические исследования крови у беременных женщин выполнены на гематологическом анализаторе Pentra-60 и биохимическом анализаторе Конелаб-30, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов исследовали на проточном цитофлуориметре Beckman Coulter, уровень цитокинов, апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ), эндотелина-1 – методом ИФА, количество эндотелиоцитов в плазме крови считали в камере Горяева, количество шизоцитов – в мазках периферической крови.

Результаты. Апоптоз-индуцирующий фактор у беременных женщин с тяжелыми осложнениями в 1,8 раза превышал данный показатель у пациенток группы сравнения. У беременных женщин с тяжелыми осложнениями концентрация С-реактивного белка как маркера воспаления в субэндотелиальном слое сосудов превышала в 4,5 раза таковую у беременных группы сравнения, выявлена корреляционная связь между СРБ и ИЛ-8 ($r=0,455$).

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать высокий уровень цитокинов иммунной системы на фоне сниженной неспецифической резистентности и адаптивного иммунитета как один из универсальных патогенетических механизмов дисфункции эндотелия и апоптоза, приводящих к тромбообразованию

в микроциркуляторном русле, что может играть роль триггерного механизма в повреждении эндотелия и развитии тромботической микроангиопатии.

Ключевые слова: цитокины, апоптоз-индуцирующий фактор, апоптоз, дисфункция эндотелия, осложнения беременности, критические случаи

Kurlovich I.¹ ✉, Zubovskaya E.¹, Peresada O.², Buryak D.¹, Kapora T.¹, Pankratova O.¹, Beluga M.¹, Pashkevich L.¹, Demidova R.¹, Litvinuk O.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

The Role of Cytokines of the Immune System in the Development of Endothelial Dysfunction and Apoptosis in Pregnant Women with Severe Complications

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept – Kurlovich I., Zubovskaya E., Peresada O.; study design – Kurlovich I., Zubovskaya E., Buryak D.; collection of material – Kapora T., Pankratova O., Beluga M., Litvinuk O.; processing, writing the text – Kurlovich I., Zubovskaya E., Demidova R.; general clinical and biochemical blood tests, subpopulation composition of T-lymphocytes, level of cytokines, apoptosis-inducing factor, endothelin-1, determination of the number of endotheliocytes in blood plasma, the number of schizocytes – Zubovskaya E., Pashkevich L.

Submitted: 04.10.2022

Accepted: 17.10.2022

Contacts: ivan.kurlovich@gmail.com

Abstract

Purpose. To determine the role of cytokines in the development of endothelial dysfunction and apoptosis in pregnant women with severe complications and critical cases associated with thrombotic microangiopathy.

Materials and methods. 90 pregnant women were examined, including 60 patients with pathological pregnancy and critical cases (the main group) and 30 women with physiologically occurring pregnancy (the comparison group). General clinical and biochemical blood tests in pregnant women were performed on a Pentra-60 hematological analyzer and a Conelab-30 biochemical analyzer, the subpopulation composition of T-lymphocytes was examined on a Beckman Coulter flow cytometer, the level of cytokines, apoptosis-inducing factor (AIF), endothelin-1 – by ELISA, the number of endotheliocytes in blood plasma was calculated in the Goryaev chamber, the number of schizocytes – in peripheral blood smears.

Results. Apoptosis-inducing factor in pregnant women with severe complications prevailed over that by 1.8 times in comparison with the patients of the comparison group. In pregnant women with severe complications, the concentration of C-reactive protein, as a marker of inflammation in the subendothelial layer of blood vessels, prevailed 4.5 times in relation to pregnant women of the comparison group, a correlation was found between CRP and IL-8 ($r=0.455$).

Conclusion. The obtained results of the study allow us to consider the high level of cytokines of the immune system against the background of reduced nonspecific resistance and adaptive immunity as one of the universal pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction and apoptosis leading to thrombosis in the microcirculatory bed, which may play the role of a trigger mechanism in endothelial damage and the development of thrombotic microangiopathy.

Keywords: cytokines, apoptosis-inducing factor, apoptosis, endothelial dysfunction, pregnancy complications, critical cases

■ ВВЕДЕНИЕ

В последнее время в акушерстве достигнут прогресс в ведении беременных женщин и благополучном исходе беременности. Тем не менее тяжелые акушерские осложнения (преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром, тромбофилии) составляют значимую проблему в акушерской практике. Эти клинические синдромы справедливо сформулированы авторами [1, 2] как тромботические микроангиопатии (ТМА), в патогенезе которых лежит образование микротромбов в сосудистом микроциркуляторном русле, приводящие к нарушению функций печени, почек, сердца, головного мозга и др. Своевременная диагностика ТМА является крайне важной для принятия клинического решения, ведения беременных женщин и оказания медицинской помощи [3].

Существует ряд патологических состояний, при которых показатели коагуляционного гемостаза остаются в норме, тем не менее сохраняется высокий риск тромботических осложнений. Чаще всего такой риск связан с состоянием микроциркуляторного гемостаза и непосредственно с состоянием сосудистого эндотелия, его тромборезистентностью, тромбогенностью и регуляцией сосудистого тонуса. Дисбаланс между этими факторами приводит к дисфункции эндотелия, составляющей основу всех форм ТМА [4–6].

Одним из методов оценки функции эндотелия сосудистой стенки является определение содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам риска повреждения относится высокий уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8 и др.), способствующих напряжению, неустойчивости и истощению гормональной функции эндотелия фетоплацентарного комплекса, которые являются ранними доклиническими признаками плацентарной недостаточности [7, 8].

Продуцированные клетками белково-пептидные факторы (цитокины) осуществляют короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз клеток. Уровни ЦК в сыворотке крови отражают текущее состояние функции иммунной системы и наличие воспаления [9].

Наиболее хорошо изученными и часто используемыми в диагностических целях являются цитокины иммунной системы (ЦК ИС). По механизму действия их условно разделяют на провоспалительные ЦК (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и др.), механизм

действия которых направлен на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ, а также противовоспалительные, к ним относят ИЛ-4, ИЛ-10 и др., ограничивающие развитие воспаления [9].

Цитокинам принадлежит важная роль в процессе апоптоза, при этом один и тот же цитокин может быть как индуктором апоптоза, так и его ингибитором. Во многих случаях в действии ЦК наблюдается синергизм.

Несмотря на то что ЦК являются антиген-неспецифическими факторами, исследование тех или иных ЦК позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить роль цитокинов в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза, связанных с тромботической микроангиопатией, у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 90 беременных женщин, из них 60 пациенток – с патологическим течением беременности и критическими случаями (основная группа) и 30 женщин – с физиологически протекающей беременностью (группа сравнения). В структуре женщин с патологическим течением беременности и критическими случаями преобладали женщины, чья беременность осложнилась преэклампсией умеренной и тяжелой степени – 31 (51,7%) случай, в том числе в 3 случаях беременность осложнилась HELLP-синдромом, в одном – эклампсией, в одном – острой жировой дистрофией печени. Кроме того, у 15 (25%) беременных основной группы наблюдались тромботические состояния (ТЭЛА, тромбоз вен различной локализации, АФС, дефицит АТ III, дефицит протромбина, мутация фактора V Лейден). У 14 (23,3%) пациенток основной группы были другие единичные осложнения беременности – атипичный гемолитико-уремический синдром (2), отслойка нормально расположенной плаценты (2), антенатальная гибель плода (2), тромбоцитопения (2), иммунная нейтропения тяжелой степени (1), болезнь Виллебранда (1), позднее гипотоническое кровотечение (2), рвота первой половины беременности тяжелой степени (1), стеатогепатит высокой степени активности (1).

Возраст и антропометрические данные основной группы были сопоставимы с таковыми группы сравнения. Возраст женщин основной группы составил Ме 31 год, группы сравнения – 29 лет. В большинстве случаев у беременных основной группы роды были преждевременными – 44 (73,3%) женщины.

Общеклинические и биохимические исследования крови у беременных женщин выполнены на гематологическом анализаторе Pentra-60 и биохимическом анализаторе Конелаб-30, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов исследовали на проточном цитофлуориметре Beckman Coulter, уровень цитокинов, апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ), эндотелина-1 – методом ИФА, количество эндотелиоцитов в плазме крови считали в камере Горяева, количество шизоцитов – в мазках периферической крови.



Статистический анализ проводился при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010 с использованием программы параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования в таблицах представлены в виде Ме и квартильного размаха, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап практически любого обследования пациентов включает интегральный показатель состояния организма – общеклинический анализ крови, его результаты представлены в табл. 1.

Анализ клеток красной крови у пациенток основной группы свидетельствует о достоверном снижении количества эритроцитов, гемоглобина, гематокритной величины и повышении количества ретикулоцитов, что является характерным признаком анемии и усиленной регенерации эритроидного ростка костного мозга. Анемия легкой и средней степени встречалась у 18 (30%) пациенток основной группы, легкой степени – у 6 (20%) пациенток группы сравнения.

У 2 пациенток (преэклампсия тяжелой степени и тромбоз нижней полой вены) в мазках периферической крови были обнаружены шизоциты, являющиеся характерным признаком ТМА.

Таблица 1
Результаты общеклинического анализа крови у беременных женщин исследуемых групп (Ме, Q25–Q75)

Table 1
Results of general clinical blood analysis in pregnant women of the studied groups (Me, Q25–Q75)

Показатели	Результаты		p
	Основная группа, n=60	Группа сравнения, n=30	
Лейкоциты (WBC), $\times 10^9/\text{л}$	10,54 (8,03; 12,9)	9,96 (8,65; 11,67)	0,9072
Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}/\text{л}$	3,72 (3,160; 4,21)	4,020 (3,82; 4,3)	0,0060
Гемоглобин (HGB), г/л	112,2 (96,4; 127)	120,75 (116,5; 128,6)	0,0065
Гематокрит НСТ, %	32,78 (29,0; 37,7)	36,255 (34,4; 38,7)	0,012636
MCV, фл	89,50 (86,3; 92,64)	89,50 (86,0; 93,38)	0,9759
MCH, пг	30,61 (28,8; 37,71)	30,555 (29,3; 32,2)	0,7857
MCHC, г/л	338 (331,0; 334,9)	338,150 (333,0; 345,0)	0,9209
RDW, %	13,63 (12,4; 15,07)	13,75 (12,9; 15,35)	0,4497
Тромбоциты (PLT), $\times 10^9/\text{л}$	203,0 (131,0; 281,0)	221,0 (195,0; 265,0)	0,1896
Ретикулоциты, %	2,10 (1,2; 3,0)	1,00 (0,80; 1,0)	0,0003
Лимфоциты, %	19,0 (12,0; 28,0)	17,5 (13,0; 22,0)	0,2517
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,950 (1,355; 2,501)	1,678 (1,264; 2,91)	0,2016
Нейтрофилы: сегментоядерные, %	64,0 (59,0; 71,0)	67,50 (66,0; 71,0)	0,0387
сегментоядерные, $\times 10^9/\text{л}$	6,464 (5,0; 11,0)	6,49 (4,0; 11,0)	0,6692
палочкоядерные, %	8,00 (5,0; 11,0)	7,50 (4,0; 11,0)	0,7990
палочкоядерные, $\times 10^9/\text{л}$	0,794 (0,409; 1,458)	0,639 (0,432; 1,272)	0,6075
Эозинофилы, %	1,00 (1,0; 2,0)	1,00 (1,0; 1,0)	0,5842
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,118 (0,085; 0,219)	0,105 (0,083; 0,141)	0,1776
Моноциты, %	4,0 (3,0; 6,0)	4,0 (2,0; 6,0)	0,3573
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,458 (0,314; 0,642)	0,380 (0,224; 0,545)	0,3015
Шизоциты (количество)	2	0	
СОЭ, мм/час	37,0 (27; 45)	37,5 (32; 43)	0,8663

В лейкоцитарной формуле у беременных между группами особых отличий не выявлено, за исключением сниженного процентного количества сегментоядерных нейтрофилов у пациенток основной группы.

В процессе беременности на ранних стадиях возникают особые взаимоотношения матери и плода, плацента и плод берут на себя функцию управления обменом веществ материнского организма, приспосабливая его к нуждам развивающегося плода. Адаптационные процессы матери направлены на обеспечение плода всеми необходимыми веществами для его нормального развития, значительная роль в этом принадлежит иммунной системе материнского организма.

Проведенные исследования показателей клеточного звена иммунной системы и цитокиновый спектр обследованных пациенток представлены в табл. 2.

Известно, что состояние клеточного звена иммунитета в значительной степени определяет защитные реакции при различных заболеваниях. Из табл. 2 следует, что субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у беременных женщин с тяжелыми осложнениями отличается по количеству Т-хелперов и NK-клеток в сравнении с беременными без осложнений. Количество Т-хелперов (Т-х) у беременных основной группы было повышено. Т-х активируют иммунный ответ и дают характеристику адаптивного (приобретенного) иммунитета. Т-х активируют макрофаги, повышают эффективность разрушения фагоцитированных патогенов, особенно резистентных к деструкции при фагоцитозе.

Таблица 2
Показатели Т-клеточного звена иммунной системы, цитокиновый спектр и С-реактивный белок у беременных женщин исследуемых групп (Me, Q25–Q75)
Table 2
Indicators of the T-cell link of the immune system, cytokine spectrum and C-reactive protein in pregnant women of the studied groups (Me, Q25–Q75)

Показатели	Результаты		p
	Основная группа, n=52	Группа сравнения, n=25	
Т-лимфоциты (CD3+), % ×10 ⁹ /л	78,55 (73,0; 75,0) 1,27 (0,95; 1,7)	75,80 (71,5–78,8) 1,07 (0,5; 0,8)	0,068 0,244
Т-хелперы (CD3+ CD4+), % ×10 ⁹ /л	49,10 (44,15; 52,55) 0,755 (0,585; 1,041)	43,40 (39,2; 48,7) 0,600 (0,5; 0,8)	0,010 0,044
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+ CD8+), % ×10 ⁹ /л	25,85 (21,3; 30,05) 0,395 (0,29; 0,58)	26,700 (26,7; 32,1) 0,390 (0,30; 0,56)	0,271 0,833
ИРИ	1,885 (1,45; 2,265)	1,600 (1,29; 2,1)	0,068
NK-клетки (CD3–CD16+ CD56+), % ×10 ⁹ /л	6,30 (4,8; 9,4) 0,10 (0,075; 0,17)	10,80 (7,5; 13,2) 0,16 (0,10; 0,25)	0,003 0,019
(CD4 + CD8) / NK	11,188 (8,0; 18,5)	7,40 (4,167; 10,30)	0,003
В-лимфоциты (CD19+), % ×10 ⁹ /л	9,80 (6,8; 14,0) 0,17 (0,10; 0,27)	8,0 (7,4; 10,9) 0,14 (0,10; 0,19)	0,217 0,122
ИЛ-1β, пг/мл	19,00 (7,614; 57,183)	11,139 (6,005; 13,071)	0,0018
ИЛ-8, пг/дл	66,69 (48,41; 92,44)	41,74 (31,1; 47,67)	0,00004
ФНО-α, пг/мл	25,675 (5,125; 54,935)	4,080 (3,08; 5,05)	0,00000
С-реактивный белок, мг/л	14,45 (8,15; 42,7)	3,2 (1,1; 5,5)	0,0000



Натуральные киллеры (NK) характеризуют состояние врожденного (естественного) иммунитета. У беременных основной группы их количество было снижено.

Функционирование иммунной системы во многом зависит от гликопротеиновых мессенджеров – цитокинов. Цитокины отражают текущее состояние функции иммунной системы, наличие воспаления, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз клеток.

Эндотелиальную функцию можно оценить по увеличению или снижению различных биологически активных веществ, повреждающих эндотелий. К таким факторам риска повреждения эндотелия относятся цитокины, прежде всего ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α .

Проведенный анализ цитокинового спектра выявил достоверные различия у беременных женщин между группами. Так, уровень ИЛ-1 β у беременных с осложнениями превышал в 1,7 раза таковой у пациенток с физиологически протекающей беременностью. Синтез ИЛ-1 β осуществляется макрофагами, моноцитами, а также лимфоцитами. Клетками-мишенями для ИЛ-1 β являются иммунокомпетентные клетки, эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты [8]. ИЛ-1 β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы.

Маркером воспаления в субэндотелиальном слое сосудов является С-реактивный белок, который у беременных женщин с тяжелыми осложнениями был увеличен в 4,5 раза по сравнению с этим показателем у беременных группы сравнения.

Уровень ИЛ-8 у пациенток основной группы превышал в 1,6 раза уровень ИЛ-8 пациенток группы сравнения. По механизму действия ИЛ-8 относится к хемокинам, способствует хемотаксису нейтрофилов в очаг воспаления. Повышенный уровень ИЛ-8 ассоциируется с острым и хроническим воспалением. Выявлена корреляционная связь между СРБ и ИЛ-8 ($r=0,455$).

ФНО- α является продуктом активированных Т-лимфоцитов, обладает цитотоксическим, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, вызывая активацию макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиальных клеток. Уровень ФНО- α был значительно повышен у беременных с осложнениями и превышал в 6,3 раза этот показатель у беременных группы сравнения. В результате высвобождения ФНО- α повышается проницаемость капилляров, повреждается эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз.

Учитывая механизм взаимодействия ЦК с клетками, участвующими в неспецифическом иммунном ответе (нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, натуральные киллеры), и иммунокомпетентными клетками адаптивного иммунитета (субпопуляции Т-лимфоцитов), нами проведена сравнительная характеристика показателей (табл. 3).

Таким образом, нарушение баланса между клетками неспецифической резистентности, субпопуляциями клеточного адаптивного иммунитета и ЦК-продуцирующей активностью определяет характер иммунного ответа, прогрессирование иммунных и воспалительных процессов, что может способствовать развитию синдрома системной воспалительной реакции. Нарушение процесса фагоцитоза приводит к моноклональной активации клеточного звена иммунитета. Наблюдается сдвиг дифференцировки Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов и усиленной продукции цитокинов.

Таблица 3

Отношения между цитокинами и клетками неспецифического и адаптивного иммунитета исследуемых групп (Me, Q25–Q75)

Table 3

The relationship between cytokines and cells of nonspecific and adaptive immunity of the studied groups (Me, Q25–Q75)

Отношения	Коэффициенты		p
	Основная группа, n=48	Группа сравнения, n=30	
ИЛ-1 β / (сегменты + эозинофилы + моноциты)	1,88 (0,90; 11,24)	1,51 (0,68; 1,98)	0,01327
ИЛ-8 / (сегменты + эозинофилы + моноциты)	7,38 (5,25; 18,62)	5,33 (3,83; 8,01)	0,03826
ФНО- α / (сегменты + эозинофилы + моноциты)	2,73 (0,88; 10,19)	0,55 (0,43; 0,87)	0,00000
ИЛ-1 β / NK-клетки	190,06 (76,14; 71,83)	111,3 (60,05; 130,71)	0,00180
ИЛ-8 / NK-клетки	0,51 (0,37; 0,70)	0,32 (0,24; 0,36)	0,00004
ФНО- α / NK-клетки	0,98 (0,19; 2,09)	0,16 (0,12; 0,19)	0,00000
ИЛ-1 β / (CD4+ CD8+)	13,71 (5,91; 65,18)	11,14 (4,73; 14,39)	0,11270
ИЛ-8 / (CD4+ CD8+)	51,60 (42,0; 32,0)	33,49 (26,48; 53,77)	0,02209
ФНО- α / (CD4+ CD8+)	18,68 (4,67; 50,22)	4,74 (2,84; 5,73)	0,00001

Иммуновоспалительный процесс, обусловленный цитокинами, способствует дополнительному дисбалансу в системе микроциркуляции. Полученные результаты позволяют рассматривать эти нарушения как один из универсальных патогенетических механизмов дисфункции эндотелия, который приводит к тромбообразованию в микроциркуляторном русле, что может играть роль триггерного механизма в повреждении эндотелия.

Дисбаланс иммунологических факторов приводит к плацентарной гипоксемии, ишемии и развитию хронической плацентарной недостаточности, наблюдаемой нами у беременных с тяжелыми осложнениями – 48,3% пациенток.

В настоящее время установлено, что в процессе эмбриогенеза, морфогенеза, роста тканей, функционирования иммунной системы особую роль играет процесс апоптоза, представляющий собой основной компонент физиологической гибели клетки. Механизм повреждения, адаптации и восстановления утраченных клеток обеспечивается апоптозом и пролиферацией клеточной популяции для поддержания клеточного гомеостаза.

Апоптоз может быть активирован внутренними факторами (эндогенный путь) – при этом запускается митохондриальная клеточная гибель, и внешним (экзогенным) путем – через CD95 и апоптоз-индуцирующий фактор (АИФ). АИФ является митохондриальным эффектором апоптоза независимо от каспаз. При поступлении апоптического сигнала происходит транслокация АИФ из митохондрий в цитоплазму, а затем в ядро, активируется эндонуклеаза, расщепляющая ядерную ДНК.

Характеристикой развития апоптических процессов может служить уровень апоптоз-индуцирующего фактора, исследование которого проведено у беременных женщин сравниваемых групп (табл. 4). АИФ у беременных женщин с тяжелыми осложнениями превышал в 1,8 раза данный показатель у пациенток группы сравнения.



Таблица 4

Содержание АИФ, CD95, эндотелина-1 и количество циркулирующих эндотелиоцитов у беременных женщин исследуемых групп (Me, Q25–Q75)

Table 4

The content of AIF, CD95, endothelin 1 and the number of circulating endotheliocytes in pregnant women of the study groups (Me, Q25–Q75)

Показатели	Основная группа, n=48	Группа сравнения, n=30	p
АИФ, нг/мл	0,396 (0,272; 0,624)	0,220 (0,089; 0,261)	0,0000
CD95 (Fas-антиген), %	1,40 (0,90; 1,8)	1,20 (0,70; 1,3)	0,3041
CD95 / АИФ	2,92 (1,28; 4,96)	4,98 (2,88; 13,0)	0,07022
Эндотелин-1, пг/мл	72,201 (44,063; 122,5)	57,142 (42,01; 65,16)	0,045
Эндотелиоциты, клеток в 20 мкл плазмы	8,0 (6,0; 12,0)	2,00 (0,0; 3,0)	0,0000

Авторами [10] отмечено, что ключевая роль в развитии тромботической микроангиопатии принадлежит формированию эндотелиальной дисфункции и связанно-му с ней процессу апоптоза эндотелиоцитов. Приводятся сведения о том, что эмбрион как часть своей программы развития использует процесс апоптоза для удаления отживших зародышевых структур и построения новых тканей и органов [11].

Плацента в патологических условиях секретирует в материнскую кровь факторы, вызывающие системную эндотелиальную дисфункцию, проявляющуюся характерной клинической симптоматикой, чей патогенез связан с сосудистыми эндотелиальными эффектами. Количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови у беременных основной группы было повышено в 4 раза по отношению к группе сравнения (табл. 4).

Сосудистый эндотелий способен высвобождать в кровоток вазоконстрикторы и вазодилаторы, осуществлять регуляцию антикоагулянтных, антитромботических и фибринолитических функций [12]. Одним из активных вазоконстрикторов является эндотелин-1, который в основной группе был повышен и составил 72,2 пг/мл, в группе сравнения – 57,142 пг/мл, $p=0,045$ (табл. 4).

Необходимый для реализации апоптоза CD95 или АПО-1, sFAS (растворимый FAS) является рецептором ФНО- α , который блокирует FAS-опосредованный апоптоз. Достоверной разницы в CD95 между группами не выявлено, однако по отношению к АИФ в группе сравнения он был повышен в 1,7 раза ($p=0,0722$). Апоптоз зрелых лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов, является средством регуляции интенсивности и продолжительности иммунного ответа. Подавление апоптоза отражается на процессах патоморфогенеза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведущая роль в развитии эндотелиальной дисфункции и механизма апоптоза, связанных с тромботической микроангиопатией, у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями принадлежит цитокиновому спектру. Цитокины способствуют нарушению проницаемости капилляров, повреждению эндотелия сосудов, высвобождению вазоконстриктора эндотелина-1 на фоне недостаточного резерва неспецифической резистентности и адаптивного иммунитета. Экспрессия

ЦК нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, натуральными киллерами усугубляет повреждение эндотелия сосудов.

Нарушение процесса фагоцитоза приводит к моноклональной активации клеточного звена иммунитета, наблюдается сдвиг дифференцировки Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов и усиленной продукции цитокинов, однако в сравнительной характеристике клеток по отношению к цитокинам сохраняется дефицит адаптивного иммунитета.

Апоптоз-индуцирующий фактор у беременных женщин с тяжелыми осложнениями в 1,8 раза превышал данный показатель у пациенток группы сравнения. Тем не менее, можно предположить, что повышение ФНО- α в 6,3 раза у беременных женщин с тяжелыми осложнениями может блокировать FAS-опосредованный апоптоз, о чем свидетельствует отношение CD95/AИФ, которое оказалось сниженным у беременных женщин с тяжелыми осложнениями.

Иммуновоспалительный процесс, обусловленный цитокинами, способствует дополнительному дисбалансу в системе апоптоза и эндотелиоза. Нарушение баланса между клетками неспецифической резистентности, субпопуляциями клеточного адаптивного иммунитета и ЦК-продуцирующей активностью определяет характер иммунного ответа, прогрессирование иммунных и воспалительных процессов, что может способствовать развитию синдрома системной воспалительной реакции. У беременных женщин с тяжелыми осложнениями концентрация С-реактивного белка как маркера воспаления в субэндотелиальном слое сосудов преобладала в 4,5 раза над таковой у беременных группы сравнения, выявлена корреляционная связь между СРБ и ИЛ-8 ($r=0,455$).

Полученные результаты исследования позволяют рассматривать высокий уровень цитокинов иммунной системы на фоне сниженной неспецифической резистентности и адаптивного иммунитета как один из универсальных патогенетических механизмов дисфункции эндотелия и апоптоза, приводящих к тромбообразованию в микроциркуляторном русле, что может играть роль триггерного механизма в повреждении эндотелия и развитии тромботической микроангиопатии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Makacariya A.D. *Thrombotic microangiopathies in obstetric practice*. M.: GEOTAR-Media. 2017; 304 p. (in Russian)
2. Makacariya A.D., Akin'shina S.V., Biczadze V.O. Preeclampsia and HELLP syndrome as manifestations of thrombotic microangiopathy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;4:4–10. (in Russian)
3. Kurlovich I.V., Beluga M.V., Zubovskaya E.T., Matach E.A., Mitroschenko I.V., Demidova R.N., Yurkevich T.Yu., Rimashevskij V.V. Thrombotic microangiopathy in obstetrician-gynecologist practice (literature review). *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2019;4(9):530–541. (in Russian)
4. Petrishchev N.N. *Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction*. SPb: Izd-vo SPb GMU. 2003; 184 p. (in Russian)
5. Dikur O.N., Kopylov F.Yu. The clinical significance of endothelial dysfunction in pregnancy as a component of complex assessment of the risk of preeclampsia. *Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2014;2:7–13. (in Russian)
6. Vaught A.J., Gavrilaki E., Hueppchen N., Blakemore K. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: a link to atypical hemolytic syndrome. *Exp Hematol*. 2016;44(5):390–398.
7. Suhin G.T., Vihlyayeva E.M., Van'ko L.V. Endothelial dysfunction in the genesis of perinatal pathology. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008;3–5. (in Russian)
8. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. *Cytokines*. Saint Petersburg. 2008; 549 p. (in Russian)
9. Posiseeva L.V., Sotnikova N.Yu. Immunology of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007;5:42–45. (in Russian)
10. Kurlovich I.V., Zubovskaya E.T., Matach E.A., Beluga M.V., Mitroschenko I.V., Demidova R.N. Apoptosis; role of apoptotic processes in pregnancy. *Medicinskie novosti*. 2019;4:4–10. (in Russian)
11. Ajlamazyan E.K., Stepanova O.I., Sel'kov S.A., Sokolov D.I. Maternal immune system cells and trophoblast cells: "constructive collaboration" for a common goal. *Vestnik RAMN*. 2013;11:12–21. (in Russian)
12. Zen'ko L.I., Sidorenko V.N. Micronutrients in the prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic safety. A collection of scientific papers. Publication 14*. Minsk. 2021:110–115. (in Russian)