

УДК: 618.3:616.12-008.331.1-085

DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.15

**В. Л. Ващенко**Полтавський державний медичний університет  
МОЗ України  
(м. Полтава, Україна)МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ  
КЛІТИННО-ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ  
ТА ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ВАГІТНИХ  
ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ ПО  
ВИНИКНЕННЮ ПРЕЕКЛАМПСІЇ**Резюме**

Розвиток преєклампсії пов'язаний з імунологічними відносинами між чужорідними тканинами матері та плоду, які перебігають з превалюванням впливу Т-хелперів 1 типу, внаслідок чого зростає вироблення високоагресивних прозапальних цитокінів. Однак досі не вивчений механізм клітинно-гуморальних імунних та цитокінових змін, що приводять до маніфестації преєклампсії, не розроблені засоби її корекції.

**Мета дослідження.** Дослідити зміни клітинно-гуморального імунітету та цитокінового профілю у цервікальному слизі вагітних з високим ризиком розвитку ПЕ та з'ясувати ефективність запропонованої вторинної профілактики ПЕ у нормалізації цих показників.

**Матеріал та методи дослідження.** Основну групу (ОГ) склали 91 вагітна з наявністю факторів ризику преєклампсії, які в 18-20 тижнів вагітності мали сповільнений кровотоку в басейні спіральних артерій матки. 59 пацієнток (ОГ-II) з 18-20 тижнів до розродження отримували вторинну профілактику преєклампсії з використанням метформіну, вітаміну D3 та корвітину; інші 32 пацієнтки (ОГ-I) відмовились від профілактики. Контрольну групу (КГ) склали 30 здорових вагітних.

Дослідження регламентувалися Правилами гуманного ставлення до пацієнта згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародними рекомендаціями Гельсінської декларації з прав людини, Конвенцією Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законами України.

Визначали: TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$ , IL-10 у цервікальному слизі за допомогою імуноферментного аналізу; рівень лімфоцитів периферичної крові класів CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ методом непрямой імунофлуоресценції з розрахунком імунорегуляторного індексу CD4/CD8; рівень сироваткових імуноглобулінів (Ig) методом імуноферментного аналізу; сироватковий рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) методом імунного турбометричного аналізу.

Дані обробляли шляхом розрахунку середніх вибірових значень (M), дисперсії ( $\sigma$ ) та помилок середніх значень (m), з оцінкою критерію Ст'юдента та проведенням кореляційного аналізу за допомогою статистичної програми «STATISTICA» («StatSoft Inc.», США).

Стаття виконана як фрагмент ініціативної науково-дослідної роботи, яка проводиться співробітниками кафедри акушерства та гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету «Оптимізація підходів до ведення вагітності у жінок груп високого ризику по виникненню акушерської та перинатальної патології» (№ держреєстрації 0122U201228, термін виконання 10.2022-09.2027).

**Результати дослідження.** У жінок з високим ризиком розвитку преєклампсії (ОГ-I) виявлене зменшення рівнів Т-хелперів (CD4+), підвищення кількості Т-супресорів/кілерів (CD8+), зниження імунорегуляторного індексу, зменшення кількості В-клітин (CD22+) та зростання ЦІК. При цьому сироватковий рівень ЦІК, що перевищував 100 од/мл, був тісно пов'язаний з розвитком преєклампсії. У пацієнток з преєклампсією достовірно зростала концентрація IgM зменшувалася кількість IgG, що може бути пов'язаним з трофобластичною стимуляцією імунної системи цих пацієнток. Окрім цього, знайдені зрушення балансу цитокінів цервікального слизу, що проявляються значним домінуванням прозапальних цитокінів при недостатку протизапальних. У жінок ОГ-II після застосування запропонованого комплексу вторинної профілактики преєклампсії нормалізувався вміст Т-хелперів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+); достовірно збільшився імунорегуляторний індекс, кількість CD22+ наближалася до значень у здорових вагітних. Концентрація IgA та IgG підвищувалася до рівня, притаманних контрольній групі. Зменшувалася рівень Ig M. Кількість ЦІК у вагітних ОГ-II знижувалася, на відміну від показників у жінок ОГ-I. Рівні цитокінів INF- $\gamma$  та TNF- $\alpha$  після проведеного профілактичного лікування, знижувалися. Натомість концентрація протизапального цитокіну IL-10 в ОГ-II достовірно зростала, що призвело до достовірного зниження коефіцієнту TNF- $\alpha$ /IL-10 ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Вагітні з факторами підвищеного ризику ПЕ в анамнезі і зниженням інтенсивності кровоплину в спіральних артеріях матки в 18-20 тижневому терміні гестації мають виражений дисбаланс субпопуляції Т-клітин, що супроводжується зниженням вироблення Т-хелперів (CD4+) і підвищенням синтезу Т-супресорів/кілерів (CD8+), що викликає зменшення імунорегуляторного індексу. Це супроводжується розвитком цитокінового дисбалансу з превалюванням прозапальних і дефіцитом протизапальних цитокінів, а також поєднується з суттєвим падінням концентрації IgG і зниженням кількості В-клітин. Такі зміни є наслідком виснаження реактивності гуморальної ланки загального імунітету і створюють передумови для частой маніфестації ПЕ, притаманній таким жінкам майже в половині випадків. Застосування запропонованого нами удосконаленого методу вторинної профілактики виникнення ПЕ у вагітних з високим ризиком розвитку цього захворювання призводить до позитивних змін у роботі системи імунітету і відповідного покращення клінічних наслідків. Воно дає змогу в 1,4 рази знизити частоту розвитку ПЕ і в 2,6 рази профілактує виникнення тяжких її форм.

**Ключові слова:** преєклампсія; клітинно-гуморальний імунітет; цитокіни.

## Вступ

Не дивлячись на увагу, що впродовж багатьох років приділяється науковцями проблемам преєклампсії (ПЕ), ця патологія продовжує займати першочергові позиції в структурі перинатальної та материнської захворюваності і смертності, а патогенез її не є до кінця з'ясованим [1-4]. Відтак у сучасних умовах акушерство досі не має ефективної схеми лікування та профілактики цієї хвороби [5-7].

На сьогоднішній день однією з найвизначніших теорій виникнення ПЕ є та, що пов'язує патогенетичні процеси її розвитку з неналежною трансформацією спіральних судин в ході заміщення їх ендотелію клітинами трофобласту [8-10]. При цьому ендотелій судин залишається чутливим до дії великої кількості пресорних факторів і в матково-плодовому комплексі формується високорезистентний кровоток, схильний до вазо спазму [11-15]. В цьому процесі важлива роль відводиться імунологічним факторам та змінам цитокінового балансу [16-18].

При фізіологічній гестації клітини трофобласту, чужерідні материнському організму, ініціюють ряд імунологічних реакцій, в ході яких рівень вироблення моноцитами прозапальних цитокінів Th1-типу знижується [19-21], а продукція цитокінів Th2, навпаки, посилюється [16, 22].

Вважається, що розвиток ПЕ пов'язаний з тим, що імунологічні відносини між чужорідними тканинами матері та плоду перебігають з перевалюванням впливу Т-хелперів 1 типу, внаслідок чого зростає вироблення високоагресивних прозапальних цитокінів [22]. Однак досі не відомо, які саме фактори ініціюють перемикавання імунної відповіді, не сформульований єдиний механізм складних клітинно-гуморальних імунних та цитокінових змін, що приводять до маніфестації ПЕ.

**Мета дослідження** – дослідити зміни клітинно-гуморального імунітету та цитокінового профілю у цервікальному слизі вагітних з високим ризиком розвитку ПЕ та з'ясувати ефективність запропонованої вторинної профілактики ПЕ у нормалізації цих показників.

## Матеріал та методи дослідження

Нами проводилося дослідження клітинно-гуморального імунітету і цитокінового статусу у 121 вагітної в терміні 28-32 тижні вагітності. Основну групу (ОГ) склали 91 вагітна, які мали в анамнезі фактори підвищеного ризику ПЕ, і які мали зниження інтенсивності кровоплину в спіральних артеріях матки при проведенні доплерометрії у 18-20 тижневому терміні гестації. Частина цих пацієнток, а саме 32 особи (ОГ-I), отримали вторинну профілактику ПЕ за існуючими на сьогодні стандартами [7], що включають аспіринопрофілактику з 12 тижнів вагітності та призначення препаратів кальцію з 16 тижнів гестації. У інших 59 жінок (ОГ-II) профілактичні заходи щодо попередження ПЕ були удосконалені нами шляхом додаткового призначення метформіну в добовій дозі 2000 мг, вітаміну D3 в дозі 4000 МО на добу та внутрішньовенними інфузіями корвітину, які проводилися 10-денними курсами по 500 мг/добу щомісяця. Такі

профілактичні заходи розпочинали після виявлення доплерометричних ознак уповільненого кровотоку в спіральних артеріях матки в 18-20 тижнів і продовжували до розродження. Контрольну групу (КГ) становили 30 здорових вагітних без факторів ризику ПЕ та порушень кровотоку у спіральних артеріях матки.

Дослідження виконані у відповідності з Правилами гуманного ставлення до пацієнта, положеннями Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, вимогами Міжнародних рекомендацій Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законів України та Етичного Кодексу лікаря України.

Цитокіновий статус оцінювали за контрацепцією цитокінів INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, визначеною в 28-34 тижні гестації у цервікальному слизі шляхом імуноферментного аналізу. В тому ж терміні методом непрямой імунофлюоресценції визначали лімфоцити у крові CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ (ТОВ НВЛ «Гранум», м. Харків, Україна). За величиною імунорегуляторного індексу CD4/CD8, судили про превалювання хелперної та суп ресорної активності лімфоцитів. Проводили реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) для оцінки функціональної активності Т-лімфоцитів [19]. Шляхом імуноферментного аналізу визначали концентрацію сироваткових імуноглобулінів А, М і G [19]. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові досліджували методом імуноного турбометричного аналізу (набір реагентів фірми «ЦІК-ХЕМА»).

Показники, отримані в ході дослідження, обробляли статистично з обрахуванням середніх вибірових значень (M), дисперсії ( $\sigma$ ), помилок середніх значень (m), з розрахунком критерію Ст'юдента, а також з кореляційним аналізом даних за допомогою статистичної програми «STATISTICA» (StatSoft Inc.), США.

Стаття відображає фрагмент ініціативної науково-дослідної роботи, яка проводиться співробітниками кафедри акушерства та гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету «Оптимізація підходів до ведення вагітності у жінок груп високого ризику по виникненню акушерської та перинатальної патології» (№ держреєстрації 0122U201228, термін виконання 10.2022-09.2027) [1].

## Результати дослідження та їх обговорення

У крові жінок ОГ-I кількість лейкоцитів становила  $6,3 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ . У тих жінок цієї групи, які мали ПЕ, так і у здорових вагітних КГ цей показник достовірно не відрізнявся від цих значень. Кількість лімфоцитів в усіх пацієнток ОГ-I становила  $1,7 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ ; ( $p < 0,05$ ). Ці значення наближалися до показників у КГ. Натомість кількість Т-лімфоцитів (CD3+) в усіх пацієнток ОГ-I була  $1,0 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,5$ ), тобто мала тенденцію до зниження по відношенню до контрольних значень.

Серед Т-клітин бffvуло відмічене зниження кількості Т-хелперів як в усіх жінок ОГ-I –  $0,5 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,5$ ), так і у тих пацієнток ОГ-I, які мали ПЕ –  $0,4 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ). У пацієнток КГ цей показник був  $0,58 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ . Імунорегуляторний індекс сут-

тево зменшувався у жінок ОГ-I. У тих з них, які мали ПЕ він становив  $0,83 \pm 0,07$ ; що майже в двічі менше ніж в КГ ( $1,56 \pm 0,1$ ;  $p < 0,001$ ). Також нами було констатоване зменшення абсолютного числа CD22+ в усіх пацієнток ОГ-I ( $0,6 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,05$ ) та у тих з них, у кого була ПЕ ( $0,57 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,05$ ). У вагітних КГ показник дорівнював  $0,68 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Тож у пацієнток ОГ-I, яким не проводили запропоноване нами лікування, мало місце достовірне зниження Т-хелперів (CD4+) і зростання показника Т-супресорів/кілерів (CD8+). Відмічалось також зниження імунорегуляторного індексу та кількості В-клітин (CD22+), і з'являлася тенденція до зниження Т-лімфоцитів (CD3+). У 43,8 % випадків жінок цієї групи виникала ПЕ.

Концентрація IgA, мала тенденцію до зниження у жінок ОГ-I на 9,2 % в порівнянні з контрольними значеннями ( $1,89 \pm 0,04$  г/л проти  $2,08 \pm 0,11$  г/л відповідно;  $p > 0,1$ ). Рівень IgM у жінок ОГ-I з ПЕ був вищий на 11,4 % ( $1,66 \pm 0,03$  г/л у хворих на ПЕ жінок ОГ-I проти  $1,49 \pm 0,06$  г/л в КГ;  $p < 0,02$ ), що ймовірно пов'язане зі стимуляцією імунної системи цих жінок клітинами трофобласту [13]. Показники IgG виявилися зниженими у всіх жінок ОГ-I (на 21 % ( $11,06 \pm 0,3$  г/л) проти показника у здорових жінок  $13,97 \pm 0,4$  г/л;  $p < 0,001$ ), а надто у тих з них, хто мав ПЕ (на 33,6 % ( $9,28 \pm 0,4$  г/л) в тому ж порівнянні;  $p < 0,001$ ). Зниження концентрації IgG було кореляційно пов'язане з падінням кількості В-лімфоцитів (CD22+) як у всіх пацієнток ОГ-I ( $r=0,47$ ;  $p < 0,05$ ), так і у пацієнток з ПЕ ( $r=0,58$ ;  $p < 0,01$ ).

Слід зазначити, що у жінок КГ сироваткова концентрація IgG збільшується. Це, ми вважаємо, пов'язане з підвищеним синтезом. У жінок з ПЕ ми констатували відчутне падіння Ig G. На нашу думку, воно викликане навантаженням на гуморальний імунітет при цій патології і поступовим його виснаженням [17].

Нами відмічено також збільшення ЦІК в ОГ-I до  $95,5 \pm 4,6$  од/мл при значеннях в групі контролю  $84,1 \pm 3,5$  од/мл ( $p < 0,05$ ), що особливо виражене у вагітних з ПЕ ( $103,7 \pm 5,1$  од/мл). Зростання ЦІК більш ніж 100 од/мл було пов'язане з розвитком ПЕ ( $r=0,76$ ,  $p < 0,05$ ).

Спостерігалось також збільшення рівнів прозапальних цитокінів INF- $\gamma$  та TNF- $\alpha$  в цервікальному слизі у пацієнток ОГ-I. Так рівень INF- $\gamma$  у всіх жінок цієї групи дорівнював  $13,06 \pm 0,7$  пг/мл. В КГ цей показник був  $10,42 \pm 0,51$  пг/мл, що на 20,3 % менше ( $p < 0,01$ ). Ще вищим показник виявився у тих пацієнток ОГ-I, які мали ПЕ: їх значення перевищували контрольні на 52 % і становили  $15,80 \pm 0,85$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Концентрація TNF- $\alpha$  в цервікальному слизі жінок ОГ-I була в двічі більшою, ніж у здорових жінок ( $7,05 \pm 0,54$  пг/мл проти значень в КГ  $3,4 \pm 0,24$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), а у тих пацієнток ОГ-I, які мали ПЕ, вона виявилася ще більшою і становила  $8,79 \pm 0,48$  пг/мл (на 58,5 % більше контрольного рівня;  $p < 0,01$ ).

Натомість динаміка зміни цервікальної концентрації протизапального цитокіну IL-10 виявилася іншою: показник знижувався по відношенню до контрольного рівня ( $9,56 \pm 0,63$  пг/мл) як у представниць ОГ-I

в цілому (на 35,8 %;  $6,14 \pm 0,19$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), так і у тих жінок, які мали ПЕ (на 49 %, що становило  $4,9 \pm 0,25$  пг/мл;  $p < 0,001$ ). Відповідно до цих змін, зростав коефіцієнт TNF- $\alpha$ /IL-10: при значеннях  $0,36 \pm 0,02$  в КГ показник виявився більшим у 3,2 рази у ОГ-I в цілому, що становило  $1,15 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ), і у 5 разів зростав у тих жінок ОГ-I, які мали ПЕ (до значень  $1,8 \pm 0,09$ ;  $p < 0,001$  в тому ж порівнянні). Це свідчить про імносупресію у вагітних з ПЕ, яка, вірогідно, обумовлює нездатність клітин трофобласту до повноцінної і завершеної їх інвазії в стінки спіральних артерій матки, що в подальшому спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції.

На нашу думку, виявлені нами зміни, включаючи дисбаланс проти- та прозапальних цитокінів з пріоритетним синтезом останніх, збільшення вироблення Т-супресорів/кілерів та продукції IgM є свідченням надмірної запальної реакції материнського організму, яка, вірогідно, ініційованою наявністю антигенів плоду [16-18]. Вона спричинює порушення процесів гестаційної трансформації стінок спіральних артерій матки, створюючи передумови для формування системної ендотеліопатії, вазоспазму, порушення кровотоку та виникнення ПЕ [18-22].

Застосування запропонованого лікування у жінок ОГ-II дало можливість суттєво покращити показники клітинно-гуморального імунітету та цитокінового профілю. Так, вміст Т-хелперногоів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+) у пацієнток ОГ-II – наближався до рівня в КГ. Враховуючи деяке збільшення CD4+ в ОГ-II порівняно із ОГ-I, імунорегуляторний індекс, який достовірно знижувався у жінок ОГ-I ( $1,22 \pm 0,06$  проти  $1,56 \pm 0,10$  в КГ;  $p < 0,02$ ), в ОГ-II трохи збільшився і становив  $1,35 \pm 0,11$  ( $1,56 \pm 0,10$  у здорових вагітних;  $p > 0,1$ ). Збільшена у жінок ОГ-I абсолютна кількість CD22+ у лікованих пацієнток ОГ-II достовірно не відрізнялася від значень у здорових вагітних ( $0,65 \pm 0,07$ ).

Концентрація IgA у жінок ОГ-II складала  $1,97 \pm 0,09$  г/л, не відрізняючись достовірно від показника у здорових вагітних. Рівень IgM у жінок ОГ-II становив  $1,38 \pm 0,07$  г/л, що також достовірно не різнилося від контрольних значень ( $p > 0,1$ ). Показники IgG, які достовірно були нижчими контрольних значень у жінок, які не отримували лікування ( $11,06 \pm 0,3$  г/л;  $p < 0,001$ ), у вагітних ОГ-II після лікування підвищились до  $12,8 \pm 0,6$  г/л, що є достовірно вищим рівня цього імунoglobуліну в ОГ-I ( $p < 0,02$ ), хоча і залишається меншим показника в КГ ( $13,97 \pm 0,4$  г/л;  $p < 0,01$ ). Кількість ЦІК у вагітних ОГ-II знижувалася, на відміну від показників у жінок ОГ-I ( $90,4 \pm 5,6$  од/мл проти  $95,5 \pm 4,6$  од/мл у відповідному порівнянні;  $p < 0,02$ ).

Рівні цитокінів INF- $\gamma$  та TNF- $\alpha$  в цервікальному слизі, підвищені у пацієнток ОГ-I, після проведеного профілактичного лікування, знижувалися: кількість INF- $\gamma$  у жінок ОГ-II знизилася до  $11,30 \pm 0,70$  пг/мл, що на 15,5 % менше від значень в ОГ-I ( $13,06 \pm 0,70$  пг/мл;  $p < 0,02$ ), а вміст TNF- $\alpha$  в такому порівнянні виявився меншим на 46 % ( $4,04 \pm 0,82$  пг/мл в ОГ-II проти  $7,05 \pm 0,54$  пг/мл у жінок ОГ-I;  $p < 0,001$ ). Кількість IL-10 в ОГ-II зростала на 45,4 %, до значень  $8,93 \pm 0,54$  пг/мл, що достовірно вище, ніж у вагітних

ОГ-I  $6,14 \pm 0,19$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Індекс TNF- $\alpha$ /IL-10, який свідчить про зсув у балансі про-та протизапальних цитокінів, у пацієток ОГ-II становив  $0,45 \pm 0,10$ , що в 2,55 рази є меншим порівняно із показником в ОГ-I ( $1,15 \pm 0,06$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким чином, на протигагу пригніченню клітинно-гуморального імунітету та дисбалансу про- та протизапальних цитокінів, виявлених у жінок, яким не проводилося запропонована нами удосконалена профілактика розвитку ПЕ, в групі вагітних, що її отримали, нами було констатоване покращення показників імунітету та нормалізацію їх до рівнів, притаманних здоровим вагітним жінкам. Це поєднувалося з більш сприятливим перебігом вагітності. Так, удосконалений підхід до проведення профілактики виникнення ПЕ дозволив в 1,4 рази знизити частоту розвитку ПЕ. Частота тяжкої ПЕ у жінок, що отримали запропонований комплекс профілактичних засобів зменшилась в 2,6 рази в порівнянні з частотою тяжких форм цього ускладнення у пацієток, які зазначеного лікування не отримували.

#### Висновки:

1. Вагітні жінки з наявними в анамнезі факторами підвищеного ризику ПЕ і зниженням інтенсивності кровоплину в спіральних артеріях матки в 18-20 тижневому терміні гестації мають виражений дисбаланс субпопуляції Т-клітин, що супроводжується зниженням вироблення Т-хелперів (CD4+) і підвищенням синтезу

Т-супресорів/кілерів (CD8+), що викликає зменшення імунорегуляторного індексу. Це супроводжується розвитком цитокінового дисбалансу з превалюванням прозапальних і дефіцитом протизапальних цитокінів, а також поєднується з суттєвим падінням концентрації IgG і зниженням кількості В-клітин. Такі зміни є наслідком виснаження реактивності гуморальної ланки загального імунітету створюють передумови для частоті маніфестації ПЕ, притаманної таким жінкам майже в половині випадків.

2. Застосування запропонованого нами удосконаленого методу вторинної профілактики виникнення ПЕ у вагітних з високим ризиком розвитку цього захворювання призводить до значних позитивних змін у роботі системи імунітету і відповідного покращення клінічних наслідків. Воно дає змогу в 1,4 рази знизити частоту розвитку ПЕ і в 2,6 рази профілактує виникнення тяжких її форм.

#### Перспективи подальших досліджень

Виявлені особливості формування імуносупресії у вагітних з ПЕ диктують необхідність подальших досліджень з метою виявлення інших аспектів патогенезу цього ускладнення і удосконалення методів його профілактики.

#### Конфлікт інтересів. Відсутній.

#### Дані про фінансування. Самофінансування.

#### Література:

- Likhachov V, Taranovska O. Changes in the intensity of uterine circulation in pregnant women with a history of chronic endometritis. *Neonatol. hir. perinat. med.* 2023;13(2(48)):78-84. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.11
- Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaithong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S): S786-803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001
- Леміш НЮ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із прееклампсією. *Український журнал Здоров'я жінки.* 2023;1(164):39-44. doi: 10.15574/HW.2023.164.39
- Boutin A, Gasse C, Demers S, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. Maternal Characteristics for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(5):572-8. doi: 10.1016/j.jogc.2017.07.025
- Жабченко І, Задорожна Т, Тертична-Телюк С, Ліхачов В, Корнієць Н, Олешко В, та ін. Плацентарні порушення у вагітних – переміщених осіб в умовах персистентного стресу. *Репродуктивна ендокринологія.* 2023;67:107-113. doi: 10.18370/2309-4117.2023.67.107-113
- Boutin A, Gasse C, Guerby P, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. First-Trimester Preterm Preeclampsia Screening in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndrome (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021;43(1):43-9. doi: 10.1016/j.jogc.2020.06.011
- Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2019 [updated 2023 April 17; cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
- Barrientos G, Pussetto M, Rose M, Staff AC, Blois M, Toblli JE. Defective trophoblast invasion underlies fetal growth restriction and preeclampsia-like symptoms in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(7):509-19. doi: 10.1093/molehr/gax024
- Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):437-56. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044
- Makarov O, Likhachov V, Taranovskaya O, Dobrovolska L, Vashchenko V. Role of uterine blood flow disturbances in the development of late gestosis. *Wiad. Lek.* 2018;71(9):1719-21.
- Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО, Бутенко ЛП. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі прееклампсії та шляхи профілактики її виникнення в наступній вагітності. *Перинатологія та педіатрія.* 2019;2(78):13-8. doi: 10.15574/PP.2019.78.13
- Skrypnuk I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol.* 2017;39(4):308-11.
- Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровоплину у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2017;(1):100-4. doi: 10.11603/24116-4944.2017.1.7397
- Bartmann C, Segerer SE, Rieger L, Kapp M, Sütterlin M, Kämmerer U. Quantification of the predominant immune cell populations in decidua throughout human pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014;71(2):109-19. doi: 10.1111/aji.12185

15. Demers S, Boutin A, Gasse C, Drouin O, Girard M, Bujold E. First-Trimester Uterine Artery Doppler for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndrome Study. *Am J Perinatol*. 2019;36(09):930-5. doi: 10.1055/s-0038-1675209
16. Ващенко ВЛ, Ліхачов ВК, Добровольська ЛМ, Тарановська ОО. Вплив вторинної профілактики розвитку прееклампсії у жінок групи високого ризику на показники фетоплацентарного кровотоку. *Вістник проблем біології і медицини*. 2020;3(1):94-7. doi: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-94-97
17. Коньков ДГ, Булашенко ОВ, Дудник ВМ, Буран ВВ. Сучасні аспекти патогенетично обумовленої профілактики прееклампсії. *Перинатология и педиатрия*. 2016;1:46-50. doi: 10.15574/PP.2016.65.46
18. Boutin A, Demers S, Gasse C, Giguère Y, Tétu A, Laforest G, et al. First-Trimester Placental Growth Factor for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndromes Cohort Study. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(2):69-75. doi: 10.1159/000487301
19. Барковський ДС. Нейроімуноендокринні маркери прогнозування прееклампсії. *Патологія*. 2018;15(3):302-8. doi: 10.14739/2310-1237.2018.3.151718
20. Faas MM, Spaans F, de Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Front. Immunol* [Internet]. 2014[cited 2023 Oct 28];5:298. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00298/full> doi: 10.3389/fimmu.2014.00298
21. Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:79-94. doi: 10.2147/IBPC.S77344
22. Burgess A, McDowell W, Ebersold S. Association Between Lactation and Postpartum Blood Pressure in Women with Preeclampsia. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2019;44(2):86-93. doi: 10.1097/NMC.0000000000000502

## POSSIBILITIES OF CORRECTING CELLULAR-HUMORAL IMMUNE DISORDERS AND CYTOKINE STATUS IN HIGH-RISK PREGNANT WOMEN FOR THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA

*V. L. Vashchenko*

**Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine  
(Poltava, Ukraine)**

### Summary.

The development of pre-eclampsia is associated with immunological interactions between the foreign maternal and fetal tissues, which are characterized by a predominance of the influence of type 1 T-helper cells, leading to increased production of highly aggressive pro-inflammatory cytokines. However, the mechanism of cellular-humoral immune and cytokine changes leading to the manifestation of pre-eclampsia is not fully understood and no corrective measures have been developed.

**Purpose.** To investigate the changes in the cellular-humoral immunity and cytokine profile in a cervical mucus of pregnant women at high risk for developing PE and to find out the effectiveness of the proposed secondary prevention of PE in the normalization of these indicators.

**Method and Materials.** The main group (MG) consisted of 91 pregnant women with risk factors for pre-eclampsia who had impaired blood flow in the uterine spiral arteries at 18-20 weeks of pregnancy. Among them, 59 patients (MG-II) received secondary prevention of pre-eclampsia from 18-20 weeks until delivery using metformin, vitamin D3, and corvutin, while the remaining 32 patients (MG-I) declined preventive measures. The control group (CG) consisted of 30 healthy pregnant women.

The research was regulated by the rules of humane treatment of patients in accordance with the requirements of the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the international recommendations of the Helsinki Declaration on Human Rights, the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, and the laws of Ukraine.

TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$  and IL-10 levels were determined in cervical mucus by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); peripheral blood lymphocyte CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ levels were assessed by indirect immunofluorescence. The CD4/CD8 ratio was calculated as an immunoregulatory index. Blood serum immunoglobulin (Ig) levels were determined by competitive enzyme-linked immunosorbent assay (A, M, and G). The concentration of circulating immune complexes (CIC) in blood serum was measured by the immunoturbidimetric assay.

The data were analyzed by mathematical-statistical methods, calculating the mean (M), variance ( $\sigma$ ), and standard error (m), applying Student's t-test, and performing correlation analysis using the statistical program «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA).

The paper is an excerpt from the initiative scientific research project of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2 of the Poltava State Medical University entitled «Optimization of approaches to management of pregnancy in women at high risk of obstetric and perinatal pathology» (state registration number 0122U201228, duration: 10.2022-09.2027).

**Results.** In women at high risk of developing pre-eclampsia (MG-I), a significant decrease in the concentration of T helper cells (CD4+), an increase in T suppressor/killer cells (CD8+), a decrease in the immunoregulatory index, a decrease in B cells (CD22+) and an increase in CIC were observed. In addition, CIC greater than 100 IU/ml strongly correlated with the development of pre-eclampsia. IgM levels were significantly elevated in women with pre-eclampsia, indicating possible trophoblastic stimulation of their immune system, while IgG levels were significantly reduced. Women with pre-eclampsia had a significant predominance of pro-inflammatory cytokines and a deficiency of anti-inflammatory cytokines. In women of the MG-II group who received the proposed complex of secondary prevention of pre-eclampsia, the content of T-helper cells (CD4+) and T-suppressor/killer cells (CD8+) was normalized. The immunoregulatory index increased significantly, and the number of CD22+ cells was about the level observed in healthy pregnant women. The concentrations of IgA and IgG increased to the levels observed in the control group, while the level of IgM decreased. The level of CIC decreased in pregnant women with MG-II, in contrast to the levels observed in women with MG-I. The levels of pro-inflammatory cytokines INF- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  decreased after preventive treatment. However, the levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 increased significantly in MG-II, leading to a significant reduction in the TNF- $\alpha$ /IL-10 ratio ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Pregnant women with a history of increased risk factors for PE and a decrease in the intensity of blood flow in the spiral arteries of the uterus at 18-20 weeks of gestation have a pronounced imbalance of the T-cell subpopulation, which is accompanied

by a decrease in the production of T-helpers (CD4+) and an increase in the synthesis of T-suppressors/killers (CD8+), which causes a decrease in the immunoregulatory index. This is accompanied by the development of a cytokine imbalance with a predominance of pro-inflammatory cytokines and a deficiency of anti-inflammatory cytokines, and is also associated with a significant decrease in the concentration of IgG and a decrease in the number of B cells. Such changes are a consequence of the exhaustion of the reactivity of the humoral link of the general immunity, creating the conditions for the frequent manifestation of PE, which occurs in almost half of such women. The application of our proposed improved method of secondary prevention of pulmonary embolism in pregnant women with a high risk of developing this disease leads to significant positive changes in the work of the immune system and a corresponding improvement in clinical results. It makes it possible to reduce the frequency of PE development by 1.4 times and to prevent the occurrence of its severe forms by 2.6 times.

**Keywords:** Preeclampsia; Cellular-humoral Immunity; Cytokines.

**Контактна інформація:**

**Ващенко Вікторія Леонідівна** – доктор філософії, асистент кафедри акушерства і гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).

**e-mail:** vlvashchenko@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-6897-6339>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/ABD-4253-2020>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205712938>

**Contact Information:**

**Victoria Vashchenko** – PhD, MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).

**e-mail:** vlvashchenko@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-6897-6339>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/ABD-4253-2020>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205712938>



Надійшло до редакції 23.07.2023 р.  
Підписано до друку 10.10.2023 р.