

УДК 618.2/3:612.017.2

**В. М. Запорожан**, акад. АМН України, д-р мед. наук, проф.,

**Ю. І. Бажора**, д-р мед. наук, проф., **І. М. Годзієва**, канд. мед. наук, доц.

## ЕНДОГЕННА ІМУНОРЕГУЛЯЦІЯ ВАГІТНОСТІ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 618.2/3:612.017.2

**В. Н. Запорожан, Ю. И. Бажора, И. Н. Годзиева**

### ЭНДОГЕННАЯ ИММУНОРЕГУЛЯЦИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

В статье рассматриваются вопросы гуморальной регуляции иммунных реакций организма при взаимодействии организма матери с плодом как полуаллогенным трансплантатом во время беременности. Обсуждается роль цитокинов как эндогенных иммунорегуляторов, продуцируемых плацентой. Показано влияние цитокинов на рост фетоплацентарных тканей, эндокринную перестройку, которая определяет процесс беременности, блокирование иммунных реакций материнских лимфоцитов, направленных на отторжение плода как чужеродного трансплантата.

**Ключевые слова:** эндогенные иммуномодуляторы, цитокины, беременность, плацента.

UDC 618.2/3:612.017.2

**V. M. Zaporozhan, Yu. I. Bazhora, I. M. Godzieva**

### ENDOGENIC IMMUNE REGULATION IN PREGNANCY

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

Problems of humoral regulation of immune reactions in interaction between mother and fetus as semi-allogenic transplant in pregnancy are considered. Possible role of cytokines as endogenic immune regulators produced by placenta is discussed. It is demonstrated that cytokines influence on growth and development of fetoplacental tissues, endocrine reorganization, blocking of maternal lymphocytes immune reactions aimed on fetus rejection as an alien transplant.

**Key words:** endogenic immune modulators, cytokines, pregnancy, placenta.

Гуморальне походження регуляції імунних реакцій організму сьогодні є повністю доведеним [7; 14; 18; 21]. Ця регуляція здійснюється речовинами — ендогенними імуномодуляторами в усіх ланках функціонування імунної системи: розмноження та диференціація попередників клітин імунної системи, презентація антигену, проліферація антигенсенсibilізованих лімфоцитів, диференціація В-лімфоцитів у продуценти імуноглобулінів, а Т-лімфоцитів і макрофагів — у цитотоксичні клітини [5; 9; 19]. Термін «ендогенний імуномодулятор» поєднує всі фактори поліпептидного походження, крім імуноглобулінів (Ig), які синтезуються лімфоїдними та нелімфоїдними клітинами і прямо впливають на функціональну активність клітин імунної системи. Застосування в терміні поняття «модулятор» означає, що фактори можуть мати як стимулювальні, так і інгібуючі властивості. Під ендогенними імуномодуляторами розуміють інтерлейкіни (ІЛ), лімфокіни, монокіни, інтерферони (ІНФ), гормони тимуса, цитотоксичні та супресорні фактори.

У сучасній літературі часто вживаним є термін «цитокін», який теж використовується для

позначення родини поліпептидних молекул і білків, які беруть участь у процесах міжклітинних комунікацій. Але до цитокінів у класичному розумінні не належать інтерферони та гормони тимуса. Причина цього явища — часова розбіжність у вивченні систем інтерферонів і цитокінів. Втім, якщо судити за властивостями, які мають інтерферони, можна з переконливістю зарахувати їх до ендогенних імуномодуляторів. Вони можуть підсилювати активність цитотоксичних лімфоцитів і природних кілерів, здатні до індукції синтезу антигенів гістосумісності, сприяють процесам активації макрофагів тощо. Тому інтерферони сьогодні виділені в окремий клас цитокінів. Така ж сама часова розбіжність стосується гормонів тимуса, які не тільки відіграють роль у дозріванні лімфоцитів у функціонально різні популяції Т-лімфоцитів, але й беруть участь у регуляції імунних реакцій [4; 6; 25; 32; 33].

Власне до цитокінів належать білкові речовини — продукти активованих клітин імунної системи. Вони позбавлені специфічності відносно антигенів, які обумовлюють міжклітинні комунікації при гемопоезі, запаленні, імунній від-

повіді та міжсистемних взаємодіях [6–8; 14; 18; 19; 24]. Звичайно, цитокіни є близькодійчими факторами, а їх концентрація в крові нижча за ефективний поріг. Саме активністю цитокінів обумовлена проліферативна експансія клітин імунної системи, залучених в імунну відповідь. До них належать інтерлейкіни, хемокіни, фактори некрозу пухлини, колонієстимулювальні фактори. Вони утворюють систему (цитокінову сітку), що характеризується тісною взаємодією компонентів і надмірністю (одна й та ж сама функція забезпечується різними цитокінами). В більшості випадків цитокіни забезпечують взаємодію двох клітин. Усі цитокіни розчиняються у воді та діють на клітину-мішень через спеціальні рецептори на клітинній мембрані.

Одним з важливих моментів, на який необхідно звернути увагу в біології імуномодуляторів, є те, що їх дія відбувається найчастіше місцево, там, де здійснюється імунна відповідь або впроваджується патоген. Якщо ж інтерлейкіни з'являються в сироватці крові в значних концентраціях, починається загальна реакція організму на патоген, яка характеризується як гострофазова відповідь [5; 6; 9; 16; 36].

Сьогодні не викликає сумнівів факт, що імуномодулятори можуть діяти не тільки в секреторній формі, але й будучи експресованими на поверхневій мембрані клітин [36].

Вагітність є ситуацією, за якої у нормі спостерігається безконфліктне існування двох генетично несхожих організмів — матері і плода. Раніше плід і плацента вважалися не антигенними, не здатними спричинити імунну відповідь. Потім, коли на поверхні клітин плода і плаценти були ідентифіковані антигени гістосумісності, здатні сенсibilізувати лімфоцити матері, з'ясувалося, що згубній для плода сенсibilізації можуть запобігати гормони та білки вагітності, які мають виражені імуносупресивні ефекти. Вважалося, що плід «вислизає» від імунної відповіді матері та визначалися різні механізми такого «вислизання». Сьогодні дослідники усвідомлюють необхідність імунного регування відносно напівалогенного плода і плаценти з боку організму матері. Такий погляд сформувався після того, як була запропонована теорія плацентарної імуотрофіки, що базується на трофічному та ростостимулювальному ефекті цитокінів клітин імунної системи матері на фетоплацентарні тканини [2–4; 10; 15; 16; 22; 40].

Аналіз ролі ендогенних імуномодуляторів, які продукуються плацентою під час вагітності, є необхідним для розуміння справжніх механізмів сумісного існування напівалогенного плода й організму матері, а також для розробки заходів щодо усунення патології вагітності.

Плацента в період фізіологічної вагітності продукує ендогенні імуномодулятори, які беруть активну участь у процесах нейроендокринної та імунної взаємодії. Сьогодні постулюються трофічний та ростостимулювальний ефекти цих речовин, які продукуються клітинами імунної системи матері, на фетоплацентарні клітини [8; 15; 16]. Розглянемо властивості та функціональні можливості окремих найважливіших ендогенних імуномодуляторів і питання їх взаємодії в системі «мати — плацента — плід».

**Фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП $\alpha$ )** є одним із центральних регуляторів природного імунітету. Продукується моноцитами-макрофагами та лімфоцитами поряд з лімфотоксином (ЛТ) тільки у відповідь на дію індуктора. Від останнього залежить, який медіатор вироблятимуть клітини. Індукторами утворення ФНП $\alpha$  служать мікроорганізми та їх продукти, форболові ефіри, поліелектроліти, налипання до субстрату та фагоцитоз. ФНП $\alpha$  є поліпептидом з молекулярною масою 70 тис. Да. У дозрілій плаценті матрична іРНК ФНП $\alpha$  наявна як у синцитіобласті, так і в клітинах ворсинчастої строми. Спостерігається повний збіг експресії іРНК з концентрацією імунореактивного ФНП $\alpha$  в культурі клітин плаценти. Біологічні ефекти ФНП $\alpha$  в організмі вагітної жінки можна згрупувати. Цей ендогенний імуномодулятор має таку дію [4; 5; 9; 14; 19; 20; 28; 36]:

— самостійно або разом з  $\gamma$ -інтерфероном (ІНФ $\gamma$ ) сповільнює секрецію аденогіпофізом пролактину;

— модулює процеси синтезу та секреції хоріонічного гонадотропіну (ХГ) і простагландину  $E_2$  (ПГЕ $_2$ ) плацентою;

— підсилює процеси адгезії між Т-лімфоцитами матері й ендотелієм пуповини плода, що вибірково затримує Т-клітини в фетоплацентарній зоні;

— здатний підвищувати резистентність клітин-мішеней, у тому числі клітин амніону, до літичних ефектів натуральних кілерів (НК-клітин);

— блокує індукцію НК-клітиноподібної активності в CD4 $^+$ -Т-лімфоцитах, що індукується ІЛ4, але не запобігає індукції алоспецифічної кілерної активності, яка наводиться ІЛ2 та ІЛ4;

— є необхідним для розвитку нормальної вагітності, лімітує процеси синтезу ДНК клітинами трофобласта, які експресують рецептори для цього цитокіну;

— обмежує ріст плаценти в суворо визначених межах, необхідних для повноцінного розвитку плода (рис. 1).

Таким чином, ФНП $\alpha$  спрямовано продукується трофобластом не тільки як негативний автокринний фактор, що контролює його інвазію, але й як важливий поліфункціональний

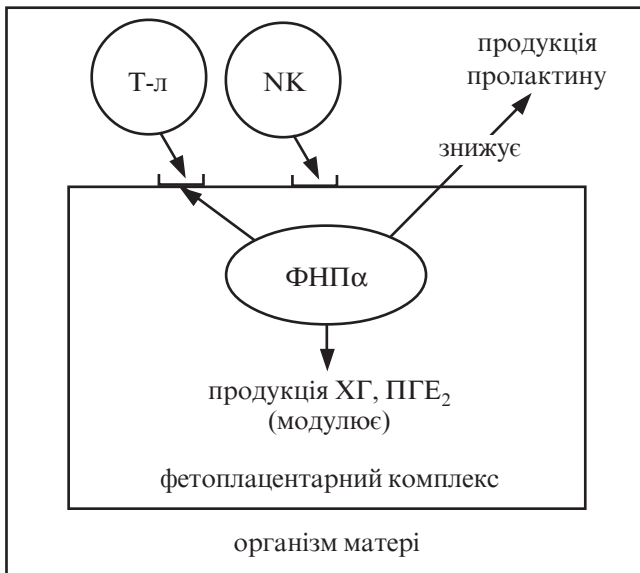


Рис. 1. Біологічні функції ФНП $\alpha$  при вагітності

агент, здатний регулювати ендокринну функцію аденогіпофіза й плаценти, а також підвищувати резистентність чужорідних тканин фетоплацентарного комплексу до цитолітичних молекул НК-клітин.

**Інтерлейкін 1 (ІЛ1).** Цей білок з молекулярною масою близько 17,5 кДа, продукується головним чином активованими макрофагами, хоча може вироблятися епітеліальними, ендотеліальними, гліальними клітинами, фібробластами, кератиноцитами. Існують дві форми ІЛ1—ІЛ1 $\alpha$  та ІЛ1 $\beta$ , які кодуються різними генами, але зв'язуються з одним і тим самим рецептором. ІЛ1 створює численні біологічні ефекти в організмі, відіграє ключову роль у становленні гуморального та клітинно-опосередкованого імунітету, є ендогенним пірогеном і, маючи дистантність дії та здійснюючи зв'язок між нейроендокринною та імунною системами, одночасно виступає як гормоноподібний фактор. ІЛ1 бере активну участь у процесах репродукції у ссавців, регулюючи не тільки імунні реакції, але й процеси репарації тканин, індукуючи синтез епідермального фактора росту й фактора росту фібробластів, активуючи проліферацію клітин сполучної тканини, у тому числі й клітин фетоплацентарного комплексу, що є важливим як для імплантації, так і для росту плаценти. Встановлений негативний зворотний зв'язок між ФНП $\alpha$  та ІЛ1, опосередкований ПГЕ $_2$ : концентрація [8; 9; 13; 19; 20; 26; 27] ФНП $\alpha$  у клітинах зростає зі збільшенням рівня ІЛ1 у позаклітинному просторі. Якщо взяти все це до уваги, то не дивно, що ІЛ1 відіграє важливу регуляторну роль при вагітності, виконуючи функції як посередника між нервовою, ендокринною та імунною системами, так і модулятора багатьох процесів взаємодії між матір'ю і плодом. Взагалі біологічні ефекти ІЛ1 при вагітності можна позначити таким:

- безпосередньо стимулює процеси синтезу ДНК у клітинах трофобласта;
- активує процеси синтезу глюкокортикоїдних гормонів, опосередковуючи свою дію через ПГЕ $_2$ ;
- індукує експресію транскриптів рилізінг-факторів кортикотропіну, гонадотропінів;
- зменшує секрецію пролактину клітинами аденогіпофіза, не змінюючи відносного вмісту пролактинсинтезуючих клітин;
- вибірково активує процеси синтезу й секреції багатьох білковопептидних і стероїдних гормонів, рилізінг-факторів, концентрація яких у період вагітності надає істотного впливу на розвиток гестаційного процесу;
- ІЛ1 підсилює продукцію основного гормону вагітності — хоріонічного гонадотропіну (ХГ) синцитіотрофобластом й здатний пригнічувати продукцію пролактину, що можна розглядати як механізм протекції жовтого тіла вагітності;
- відіграє роль фактора росту фетоплацентарного комплексу.

Якщо взяти до уваги, що плацента являє собою так би мовити гіпоталамо-гіпофізарний відділ мозку на периферії, оскільки здатна секретувати майже весь спектр нейропептидів, рилізінг-факторів і тропних гормонів, то, імовірно, секреція ІЛ1, яку здійснює плацента, необхідна для координації дії імунної й нейроендокринної системи у період вагітності (рис. 2).

**Інтерлейкін 6 (ІЛ6).** Це глікопротеїн з молекулярною масою 23,7 кДа (білкова частина — 19 кДа). Є численні продуценти ІЛ6: фібробласти, моноцити/макрофаги, лімфоцити, гепатоцити, кератиноцити, ендотеліальні, мезангіальні, кровотворні клітини, клітини трофобласта (найбільші концентрації цього цитокіну визначені в зоні синцитіотрофобласта) й пухлин різного походження [2–6; 19; 21; 27–29; 36–38]. Індукторами вироблення ІЛ6 можуть бути

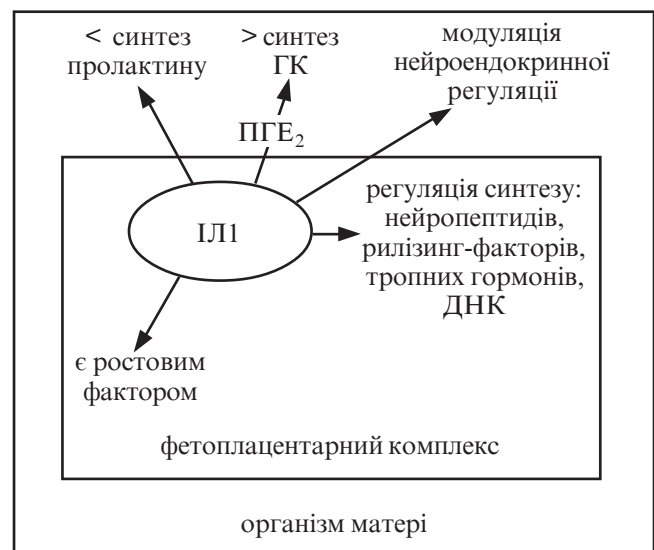


Рис. 2. Біологічні функції ІЛ1 при вагітності

бактеріальні продукти, поліелектроліти, мітогени, а також ІЛ1, ФНП $\alpha$ , інтерферони та колонієстимулювальні фактори. До клітин-мішеней ІЛ6 належать сполучнотканинні елементи, клітини крові, імунної та нейроендокринної систем, печінки. При циркуляції в кров'яному руслі ІЛ6, як і ФНП $\alpha$ , взаємодіє з інгібітором протеїназ  $\alpha_2$  РАМ, рівень якого зростає при вагітності. Це захищає цитокін від внутрішньосудинного протеолізу, не впливаючи на його біологічні ефекти. ІЛ6 підсилює продукцію білків гострої фази, кортикотропіну, індукує гарячку. ІЛ6 підсилює проліферацію тимоцитів, лімфоцитів периферичної крові людини, стимульованих субоптимальними дозами фітогемаглютиніну. Втім, сам ІЛ6 не спричиняє проліферації лімфоцитів без попередньої активації лектинами. ІЛ6 спричиняє дозозалежну продукцію ІЛ2 очищеними Т-лімфоцитами. Крім лімфоцитактивувальної дії, ІЛ6 здатний спричиняти диференціацію попередників Т-лімфоцитів у цитотоксичні Т-лімфоцити-ефектори (у поєднанні з ІЛ2, ІНФ $\gamma$ ). Але кілерна активність цих клітин під впливом ІЛ6 незначно активується, йдеться перш за все про активацію Т-супресорної субпопуляції.

ІЛ6 підсилює термінальну диференціацію В-клітин і продукцію антитіл. У кооперації з іншими цитокінами підсилює також диференціацію стовбурових клітин і не має здатності вибірково підсилювати продукцію окремих класів Іg. Він практично однаково стимулює секрецію ІgG, ІgM та ІgA.

Виконуючи ще не до кінця визначену роль у взаємодії імунної та нейроендокринної систем, ІЛ6 при вагітності виконує такі функції [2–4; 11; 14; 34; 41]:

- індукує гуморальні фактори неспецифічної резистентності, беручи участь у процесах запалення, індукуючи транскрипцію іРНК С-реактивного білка та  $\alpha_1$ -антитрипсину гепатоцитами, чим запобігає поширенню внутрішньоматкової інфекції;

- активуючи супресорні Т-лімфоцити, пом'якшує імунологічний конфлікт матері з напівалельним плодом;

- стимулює вивільнення гіпоталамо-гіпофізарними структурами гормону росту, пролактину та лютеїнізуючого гормону (ефекти реалізуються через ІЛ1);

- блокує реакції гіперчутливості сповільненого типу, що разом із активацією CD8<sup>+</sup>-супресорів запобігає імунному відторгненню тканин;

- активуючи В-лімфоцити, сприяє реалізації при вагітності так званого енхацмент-феномену, при якому специфічні антитіла екранують антигенні детермінанти плаценти (рис. 3).

**Інтерлейкін 2 (ІЛ2).** Глікопротеїн з молекулярною масою 15 кДа. Основними продуцента-

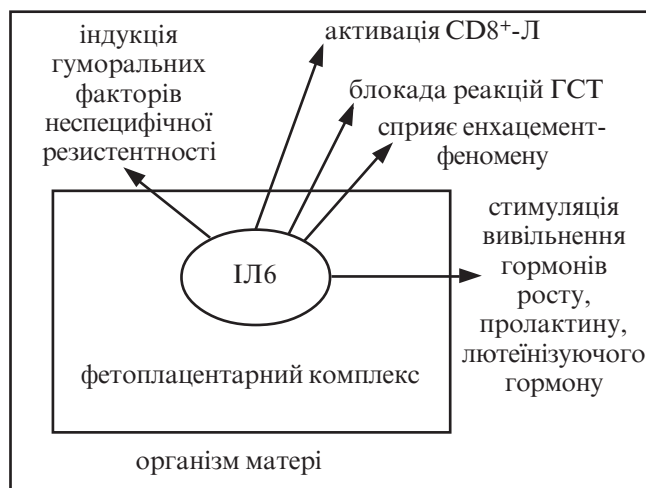


Рис. 3. Біологічні функції ІЛ6 при вагітності

ми ІЛ2 є активовані Т-хелпери I класу (Th1). Утворення ІЛ2 сповільнюється глюкокортикоїдами, що блокують ген ІЛ2, а також фактори, які підвищують рівень цАМФ. Лейкотрієни й агенти, що інгібують фосфоліпазу та циклооксигеназу, підсилюють синтез ІЛ2. Такий ефект здійснюють також ІЛ1, ІЛ6, ФНП $\alpha$ , ІФН $\gamma$ . Клітинами-мішенями для ІЛ2 є Т- і В-лімфоцити та НК-клітини. Справлює ростову дію на Т-лімфоцити, є необхідним для їх мітотичного поділу, тобто має проліферативний вплив і запобігає їх апоптозу. ІЛ2 служить також диференціювальним фактором для Т-кілерів, але ця дія реалізується пізніше, ніж ростова. Для її ефективного здійснення необхідні додаткові фактори, такі як ІЛ6, ІЛ4, ІЛ7 для ІЛ12. Біологічні ефекти та значення вмісту ІЛ2 під час вагітності (місцем його синтезу є синцитіобласт) є такими [11; 12; 21–23]:

- трофобласт значною мірою знижує продукцію ІЛ2 клітинами імунної системи й пригнічує процеси рецепції цього інтерлейкіну цитотоксичними лімфоцитами;

- супресорні клітини децидуальної оболонки вагітної матки здатні блокувати відповідь лімфоцитів матері на ІЛ2, продукуючи супресивний фактор, який пригнічує рухомість рецепторів ІЛ2;

- ІЛ2 має трофічний вплив на клітини плаценти;

- ІЛ2 стимулює проліферацію активованих В-лімфоцитів, які індукують у моноцитах периферичної крові транскрипцію іРНК ІЛ6 та його продукцію;

- будучи короткодистантними медіаторами і виконуючи свою імунопотенціюючу функцію в певних клітинних угрупованнях за суворих умов їх співвідношення та активації, змінюючи компармент, в якому знаходяться клітини з іншою функціональною активністю та програмами реалізації, ІЛ2 може виступати як сильний імуносупресивний агент;

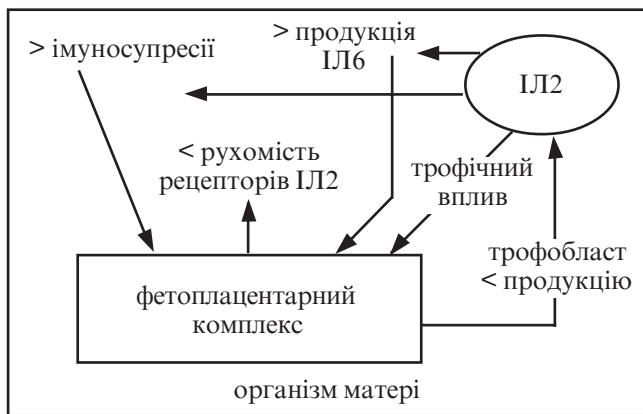


Рис. 4. Біологічні функції ІЛ 2 при вагітності

— ІЛ2 значно підвищує належність «дівочих» клітин В-ряду до клітин пам'яті, що циркулюють у периферичній крові;

— ІЛ2 здатний до індукції строми, яка здійснює перерозподіл імунних лімфоцитів, що відкриває раніше невідомий ефект цього цитокіну (рис. 4).

**Трансформуючий фактор росту  $\beta$  (ТФР $\beta$ ).** Це гомодимерний протеїн з молекулярною масою 25 кДа. Продукується моноцитами і макрофагами, хондроцитами, активованими Т-лімфоцитами, клітинами матки, людською плацентою (децидуальними та плацентарними клітинами) [1–4; 12; 32]. При вивченні децидуального супресивного фактора було з'ясовано, що він є однією з форм ТФР $\beta$ . Основні біологічні ефекти ТФР $\beta$  під час вагітності:

— відіграє імунодепресивну роль відносно материнських антифетальних лімфоцитів;

— здійснює ростостимулювальний ефект у більшості мезенхімальних клітин й одночасно блокує ріст епітеліальних клітин;

— має виражену репаративну здатність;

— надає спрямованої інгібуючої дії на клітини трофобласта плаценти, що, мабуть, запобігає злоякісній інвазії трофобласта;

— здійснює імуносупресивні ефекти, які контролюють як антигенозалежні, так і антигенонезалежні етапи диференціації Т- і В-лімфоцитів матері і плода, а також контролює активність НК-клітин і макрофагів.

Таким чином, присутність ТФР $\beta$  у середовищі клітин імунної системи практично не залишає шансів останнім щодо реалізації гуморальної та клітинно-опосередкованої імунної відповіді (рис. 5).

**Колонієстимулювальні фактори (КСФ).** Ця група цитокінів включає в себе фактори росту клітин-попередників гемопоєзу. Виділяють гранулоцитарно-макрофагальний (ГМ-КСФ), макрофагальний (М-КСФ) і гранулоцитарний (Г-КСФ) колонієстимулювальні фактори. Фактично до групи КСФ належать також цитокіни: ІЛ3 (фактор росту ранніх попередників лейкоцитів), ІЛ7 (фактор росту пре-В- й Т-лімфо-

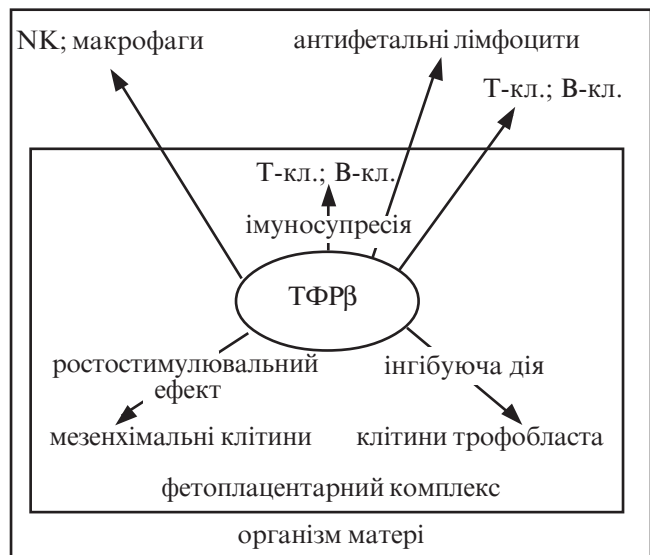


Рис. 5. Біологічні функції ТФР $\beta$  при вагітності

цитів при лімфопоезі), ІЛ11 (фактор росту мегакаріоцитів) та ін., що свідчить про умовність існуючої класифікації цитокінів. Втім, тільки два фактори з перелічених вище беруть участь у процесах репродукції — це М-КСФ і ГМ-КСФ [2; 4; 12; 14; 16; 18; 21; 23; 30; 32].

М-КСФ — це димер субодиниць з молекулярною масою 30 та 40 кДа кожна. Продукується Т-лімфоцитами й моноцитами-макрофагами. Підсилює ріст, диференціацію й активацію недозрілих і дозрілих макрофагів. При вагітності у сироватці периферичної крові рівень М-КСФ збільшується вдвічі. Це збільшення пов'язують із підвищенням кількості моноцитів. Однак у фетоплацентарній зоні концентрація цього фактора збільшується в 1000 разів, а основним місцем синтезу М-КСФ є матковий світлий епітелій. Індукція М-КСФ у матково-плацентарній тканині контролюється жіночими статевими гормонами, рівень яких при вагітності залежить від ХГ й на кілька порядків перебільшує такий у невагітних. Про останнє свідчить і те, що синтез М-КСФ плацентою та рівень експресії рецепторів М-КСФ тісно пов'язані за часом із ростом і масою фетоплацентарного комплексу. Високі концентрації М-КСФ у матково-плацентарній тканині пов'язані також з великою щільністю тканинних макрофагів у вагітній матці, при цьому вони є не тільки акцепторами, але й активними продуцентами цього цитокіну. Інфільтрація плаценти макрофагами пов'язана з хемотаксичною активністю М-КСФ. Основними акцепторами М-КСФ, які експресують специфічні рецептори, є клітини трофобласта й макрофаги.

Таким чином, М-КСФ при вагітності:

— виступає активним аутокринним фактором росту плаценти;

— має стимулювальну дію на клітини фетоплацентарного комплексу;

— збільшує тумороцидну активність клітин і відіграє роль індуктора інгібітора ІЛ1 рецептора.

**ГМ-КСФ** — глікопротеїн з молекулярною масою 22 кДа. Продукується Т-лімфоцитами та моноцитами-макрофагами. Підсилює ріст, диференціацію й активацію незрілих гранулоцитів і моноцитів. Крім того, ГМ-КСФ підвищує продукцію ІЛ1 макрофагами, синергічно підсилює секрецію ФНП $\alpha$ , що індукується ІФН $\gamma$ , сприяє диференціації лімфобластів у CD4<sup>+</sup>-клітини, які експресують ІЛ2 [1; 12; 16; 17; 27]. Тканина людської плаценти при 7-денному культивуванні продукує в середовище ГМ-КСФ, який за умов вагітності сприяє імплантації зиготи та запобігає спонтанній резорбції плода.

Найістотнішими ефектами М- й ГМ-КСФ, які продукуються плацентою, є:

— виражені трофічні ефекти на тканини плаценти;

— сприяння надходженню моноцитів і макрофагів у плацентарний компармент, що підтримує життєздатність і диференціацію цих клітин;

— індукція цитокінів.

Той факт, що М-КСФ є індуктором інгібітора ІЛ1 рецептора, а ГМ-КСФ — індуктором ІЛ1, а також сприяє диференціації лімфобластів у CD4<sup>+</sup>-клітини, експресуючі рецептори ІЛ2, є вельми важливим. Він демонструє різноспрямованість впливу М- і ГМ-КСФ і визначає паритет імуностимулювальних і імносупресивних реакцій [5; 13; 14; 15; 17] (рис. 6).

**Інтерферони (ІНФ)**. Загальними властивостями всіх речовин, що до них належать, є здатність до неспецифічної індукції резистентності клітин до вірусної інфекції, антипроліферативна, диференціююча та імунорегулятор-

на дія. Сьогодні інтерферони виділені в особливий клас цитокінів. У процесах репродукції основну роль відіграють ІНФ 1-го типу, до яких належать ІНФ $\alpha$  та ІНФ $\beta$  [4; 5; 7; 9; 18; 30; 31].

**ІНФ $\alpha$**  (макрофагальний) має молекулярну масу, яка коливається від 16 до 24 кДа. Його утворюють моноцити, макрофаги, нейтрофіли й В-лімфоцити. Для ІНФ $\beta$  молекулярна маса становить 31–40 кДа. Він утворюється переважно фібробластами [7; 8; 11; 12; 14; 18; 24].

ІНФ 1-го типу були ідентифіковані як продукти вагітної матки. Вони продукуються фетоплацентарним комплексом для забезпечення ендокринної регуляції процесів гестації, репарації й ангиогенезу, які відіграють істотну роль при інвазивному характері росту трофобласта. За умов вагітності:

— ІНФ $\alpha$  реалізує антилютеолітичну функцію, пролонгуючи процеси імплантації й плацентарної заплідненої яйцеклітини;

— ІНФ $\alpha$  виступає індуктором ХГ у період вагітності. Для ІНФ $\alpha$  і ІНФ $\beta$  ідентифіковані специфічні рецептори в матково-плацентарній тканині;

— ІНФ $\alpha$  концентрацією 20–60 ОД/мл стимулює продукцію кортизону наднирковими залозами;

— ІНФ $\alpha$  й ІНФ $\beta$  індукують генерацію супресорних лімфоцитів.

Таким чином, ІНФ модулюють імунні реакції матері, що безпосередньо блокують процеси проліферації ефекторних лімфоцитів, і тим самим захищають плід від імунного цитолізу. На клітини імунної системи ІНФ плаценти справляють переважно депресивний вплив [16; 30; 31; 41] (рис. 7).

Останнім часом отримано дані про те, що нейтрофіли здорових вагітних жінок продуку-

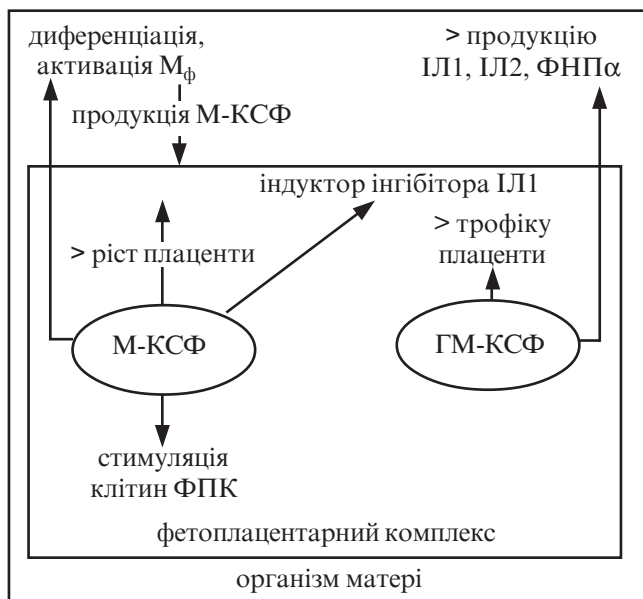


Рис. 6. Біологічні функції КСФ при вагітності

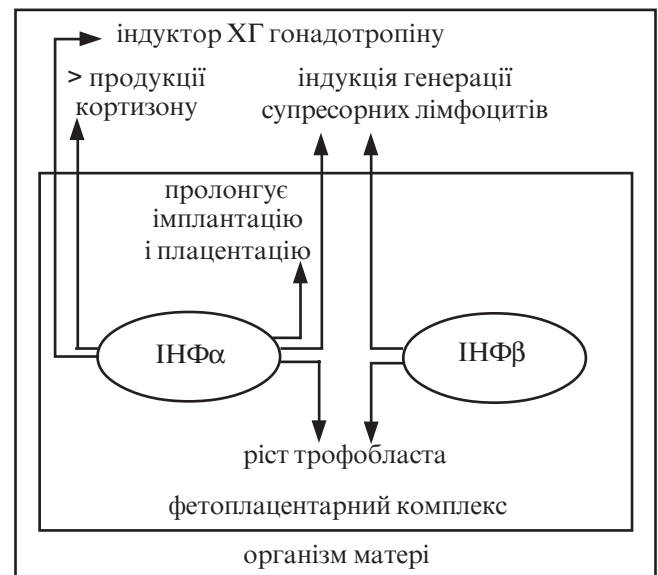


Рис. 7. Біологічні функції ІНФ $\alpha$  і ІНФ $\beta$  при вагітності

ють та (чи) секретують цитокини, які стимулюють диференціацію Т-хелперів у бік генерації Th1-клонів, а нейтрофіли жінок із пізнім НПП-гестозом — Th2-клонів [1–3; 11; 15; 16; 21; 22; 24; 27; 39; 41]. Вважається, що у III триместрі неускладненої вагітності нейтрофіли сприяють підсиленню цитотоксичних реакцій, що можна розглядати як імовірний механізм підготовки до розв'язання пологової діяльності. Втім, при НПП-гестозі можуть включатися автоімунні механізми за участі гуморальної ланки, що обумовлюється порушенням процесу презентації антигену. Другим важливим варіантом пояснення може бути порушення при гестозі синтезу фагоцитами ІЛ12 [2; 22; 39]. Останній включено до списку інтерлейкінів у 1994 р. як індуктор цитотоксичних клітин й стимулятор вироблення цитокинів. Це гетеродимер, утворений поліпептидними ланцюгами з молекулярною масою 40 та 35 кДа. ІЛ12 утворюється макрофагами, дендритними клітинами та В-лімфоцитами. Він розглядається як один з основних цитокинів, який забезпечує взаємодію між лімфоцитами й фагоцитами та індукує диференціацію Т-хелперів у бік Th1. При пізньому НПП-гестозі спостерігається порушення процесів активації клітин з переважанням експресії рецепторів до ІЛ2 у популяції CD3-лімфоцитів та відсутністю змін в експресії HLA-DR як у загальній популяції лімфоцитів, так і в популяціях Т- й В-лімфоцитів [2; 3; 12; 15; 16; 21; 24; 35; 39].

### Обговорення викладеного матеріалу

Сучасні знання про систему ендогенних імуномодуляторів свідчать про їх ключове значення в регуляції функції практично всіх систем організму, а також процесів, що в ньому відбуваються, в тому числі й вагітності. У фетоплацентарній зоні формуються ендогенні сигнали, які впливають на нервову та ендокринну системи. Не існує сигналів від напівалельного плода в організмі матері, які б не включали систему ендогенних імуномодуляторів з подальшим можливим залученням усіх регуляторних систем. Ендогенні імуномодулятори — це так би мовити «есперанто» в міжклітинному спілкуванні. Одні й ті ж самі цитокини продукуються клітинами різної тканинної диференціації, мають рецептори на різних клітинах. Саме завдяки цитокинам у першу чергу імунна система сполучається з іншими регуляторними системами. Залежно від відомих параметрів іррадіації ефектів цитокинів виділяють автокринні (на саму клітину, яка секретує цитокін), паракринні (на поряд розташовані клітини) й ендокринні ефекти — дистантні, системні, коли цитокін досягає клітини-мішені, циркулюючи з кров'ю. Ендокринні ефекти з'ясовані лише для 4 цитокинів: ФНП $\alpha$ , ІЛ1, ІЛ6 та М-КСФ і спо-

стерігаються вони не у здорових осіб, а за умов системної патології типу септичного шоку.

У зв'язку з викладеним слід чекати, що ендогенні імуномодулятори при їх визначенні можуть відображати, з одного боку, наявність патологічного процесу та ступінь його розвитку, а з другого (це справа майбутнього) — служити як терапевтичний засіб, у тому числі й при патологічному перебігу вагітності. Але сьогодні немає можливості подолати негативні ефекти застосування цитокинів через те, що багато клітин організму мають до них рецептори, а їх уведення запускає каскад клітинних реакцій, які призводять до небажаних наслідків. Імунофармакологія цитокинів потребує нових технологій доставки препаратів до болісного осередку, науково обґрунтованих схем використання імуномодуляторів з урахуванням імунного статусу організму, розробки шляхів подолання центральних ефектів та ін.

Цитокини є складовою частиною усіх відомих білків, асоційованих з вагітністю. Ця група молекул має надзвичайно високу активність і бере безпосередню участь у механізмах, які забезпечують фізіологічний рівень співіснування генетично несхожих організмів матері й плода при вагітності.

Кожний з цитокинів репродукції, за невеликим винятком, має як мінімум три сфери впливу:

- процеси росту й розвитку тканин фетоплацентарного комплексу;
- регуляція ендокринної системи;
- процеси міграції, диференціації й проліферації клітин імунної системи матері в зоні контакту з чужорідними тканинами фетального походження.

За своєю дією на процеси росто-плацентарних тканин цитокини можна поділити на росто-стимулювальні — ІЛ1, ІЛ2, М-КСФ, ГМ-КСФ і ростоінгібуючі — ФНП $\alpha$ , ТФР $\beta$ , ІНФ 1-го типу, ІЛ6.

За умов вагітності цитокини регулюють перш за все ендокринну функцію фетоплацентарного комплексу, виконуючи роль гістогормонів.

Вплив цитокинів плодово-материнської зони, на відміну від звичайних умов, при вагітності є переважно імуносупресивним. Це забезпечується такими подіями:

— плацента продукує цитокини, які самі по собі мають імуносупресивну дію (ТФР $\beta$ , ІНФ 1-го типу);

— такі цитокини, як М-КСФ, ГМ-КСФ, ФНП $\alpha$ , ІЛ8, маючи хемотаксичну активність, можуть формувати в плодово-материнській зоні особливі клітинні угруповання, які навіть за наявності позитивних регуляторів будуть підсилювати імунодепресію.

Таким чином, ендогенні імуномодулятори,

зокрема цитокини, активують ріст фетоплацентарних тканин, встановлюючи межі їх «розумної» інвазії, контролюють ендокринну перебудову, що визначає процеси вагітності, та блокують імунні реакції материнських лімфоцитів, спрямовані на відторгнення плода як чужорідного трансплантата. Оскільки цитокини самостійно продукуються клітинами трофобласта, наявність клітин імунної системи матері у фетоплацентарній зоні як продуцентів трофічних агентів не є обов'язковою, як це постулює теорія плацентарної імунотрофіки.

У наведеному огляді ми зробили спробу проаналізувати матеріал, що стосується ендокринної імунотрофіки вагітності в теоретичному та практичному аспекті. Сподіваємося, розглянутою темою зацікавляться лікарі різних спеціальностей — акушери-гінекологи, неонатологи, педіатри, імунологи, сімейні лікарі та ін., що є надзвичайно важливим для подальшого розвитку цієї галузі знання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Белокриницкая Т. Е., Витковский Ю. А. Роль цитокинов в регуляции реакции иммунитета, гемостаза и неспецифической резистентности у родильниц с послеродовыми эндометритами // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1998. — № 1. — С. 22-25.
2. Боровская Т. Ф., Ганьчева Е. А., Козлов В. К. Особенности иммунных взаимоотношений в системе мать-плацента-новорожденный при угрозе прерывания беременности и ОПГ-гестозе // Иммунология. — 1998. — № 4. — С. 46-49.
3. Витковский Ю. А., Белокриницкая Т. Е., Кузник Б. И. О возможной роли цитокинов и нейтрофилов в патогенезе хронического ДВС-синдрома у беременных с поздним гестозом // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 3. — С. 13-25.
4. Вазянов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. — К.: Наук. думка, 1998. — 320 с.
5. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие. — Одесса: Астропринт, 1999. — 604 с.
6. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., Воробьев А. А. Эндогенные иммуномодуляторы. — СПб.: Гиппократ, 1992. — 256 с.
7. Клиническая иммунология и аллергология: В 3-х т. / Л. Йегер, Г. Амброзиус, Р. Байер и др.; Под ред. Л. Йегера; Пер. с нем. — 12-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1990. Т. 1. — 1990. — 527 с., Т. 2. — 1990. — 560 с., Т. 3. — 1990. — 528 с.
8. Клінічна імунологія (Наук.-практ. видання) / Ю. І. Бажора, В. М. Запорожан, В. Й. Кресюн, І. М. Годзієва. — Одеса: Одес. держ. медичний ун-т, 2000. — 384 с.
9. Плейфер Дж. Наглядная иммунология: Пер. с 6-го англ. изд. — М.: Гэотар медицина, 1998. — 96 с.: ил. — (Сер. «Экзамен на отлично»).
10. Рожковська Н. М. Інфікування вірусами сімейства Herpes у вагітних з хронічною плацентарною недостатністю // ПАГ. — 1998. — № 5. — С. 85-88.
11. Тетрашвили Н. К., Сухих В. М. Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1999. — № 3. — С. 37-45.
12. Участие в процессах активации лимфоцитов факторов, продуцируемых нейтрофилами женщин с физиологической беременностью и с беременностью, осложненной поздним ОПГ-гестозом / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, Н. В. Крошкина и др. // Иммунология. — 1998. — № 1. — С. 51-54.
13. Федорук Г. В. Лаферон в комплексной терапии хронического урогенитального хламидиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук (иммунология та алергологія / Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця). — К., 2001. — 17 с.
14. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология: Учеб. для студентов мед. вузов. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.: ил. — (Учеб. лит. для студ. мед. вузов).
15. Ченка Ю. Л. Нові етіопатогенетичні аспекти фетоплацентарної недостатності // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 6 (26). — С. 108-115.
16. Ширшев С. В. Цитокины плаценты в регуляции иммуноэндокринных процессов при беременности // Успехи совр. биологии. — 1994. — Вып. 2. — С. 223-239.
17. Шичкин В., Стойка П., Великий М. Біологічні функції цитокинів: (Огляд літератури) // Актуальні пробл. клін. імунології та алергології. — 1997. — № 2. — С. 179-193.
18. Ярилин А. А. Основы иммунологии: Учебник. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.
19. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии: Обзор // Иммунология. — 1997. — № 5. — С. 7-14.
20. Characteristics of monocytic macrophage system functional state on in vitro JL-1 and TNF production in patients having urogenital chlamydiosis / Vazianov A., Drannik G., Driyanskaya V. et al. // Allergy. — 2000. — Vol. 55. — Suppl. 63. — P. 169-169. — (Abstr. XIX Congr. of the European Acad. of allergology and clinical Immunology. — Lisabon, Portugal. — Juli 1-5, 2000).
21. Clinical reproductive medicine / Ed. B. D. Corvan, D. B. Sefer. — Philadelphia; New-York: Lippincott-Raven, 1997. — 232 p.
22. Cytokine levels in midtrimester amniotic fluid in normal pregnancy and in the prediction of pre-eclampsia / J. Heikinen, M. Mottonen, K. Pulkki et al. // Scand. J. Immunol. — 2001. — Vol. 53, N 3. — P. 310-314.
23. Cytokine production by CD16-CD56 bright natural killer cells in the human early pregnancy decidua / S. Saito, K. Nishikawa, T. Moril et al. // Int. Immunol. — 1993. — Vol. 5. — P. 559-563.
24. Cytokine profile and T cell adhesiveness to endothelial selectins: in vivo induction by a myasthenogenic T cell epitope and immunomodulation by a dual altered ligand / A. Faber-Elman, V. Grabovsky, M. Dayan et al. // Int. Immunol. — 2000. — Vol. 12, N 12. — P. 1651-1658.
25. Effects of Co-stimulation by CD58 on human T cell cytokine pattern with induction of high-IL-10 production / D. M. A. Bullens, K. Rafig, L. Charitidou et al. // Int. Immunol. — 2001. — Vol. 13, N 2. — P. 181-191.
26. Finkelman F. D., Morris S. C. Development of an assay to measure in vivo cytokine production in the mouse // Int. Immunol. — 1999. — Vol. 11. — P. 1811-1818.
27. Generation of potent Th1 responses from patients with lymphoid malignancies after differentiation of B lymphocytes into dendriticlike cells / M. Mohty, D. Isnardon, A. Charbonnier et al. // Int. Immunol. — 2001. — Vol. 14. — P. 741-750.
28. HLA-G1 co-expression boosts the HLA class J-mediated NK lysis inhibition / B. Riteau, C. Menier, J. Khalil-Daher et al. // Int. Immunol. — 2001. — Vol. 13, N 2. — P. 193-201.
29. Identification of a clinical grade maturation factor for dendritic cells / C. Boccaccio, S. Jacod, A. Kaiser et al. // J. Immunotherapy. — 2002. — Vol. 25. — P. 88-96.



30. *Identification* of immune dominant Cytomegalovirus epitopes using quantitative real-time polymerase chain reactions to measure interferon- $\gamma$  production by peptide-stimulated peripheral blood mononuclear cells / M. Provenciano, S. Mocellin, M. Bettinotti et al. // *J. Immunotherapy*. — 2002. — Vol. 25, N 4. — P. 342-351.
31. *IFN- $\gamma$  independent IgG2a production in mice infected with viruses and parasites* / D. Markine-Goriaynoff, I. T. M. van der Logt, K. Truyens et al. // *Int. Immunol.* — 2000. — Vol. 12, N 2. — P. 223-230.
32. *IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes* / Ph. Moreau, F. Adrian-Cabestre, C. Menier et al. // *Int. Immunol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 803-811.
33. *Interactions between dendritic cells and cytokine-induced killer cells lead to an activation of both populations* / A. Marten, C. Ziske, B. Schottiker et al. // *J. Immunotherapy*. — 2001. — Vol. 24. — P. 502-510.
34. *Maraskovsky E., Pech M. H., Keiso A.* High-frequency activation of single CD4+ and CD8+ T cells to proliferate and secrete cytokines using anti-receptor antibodies and IL-2(1) // *Int. Immunol.* — 1991. — Vol. 3. — P. 255-264.
35. *Mechanisms of cytokine synergy essential for vaccine protection against viral challenge* / J. D. Ahiers, J. M. Belyakov, So. Matsui, J. A. Berzofsky // *Int. Immunol.* — 2000. — Vol. 13. — P. 897-908.
36. *Paul W. E.* *Fundamental Immunology*. — New-York: Lippincott-Rasen, 1999.
37. *Phase J.* Trial of granulocyte macrophage — colony stimulating factor and interleukin-4 as a combined immunotherapy for patients with cancer / B. Gitiitz, R. A. Figlin, S. M. Kiertscher et al. // *J. Immunotherapy*. — 2003. — Vol. 26, N 2. — P. 171-178.
38. *Reversal of experimental allergic encephalomyelitis with non-mitogenetic, non-depleting anti-CD3 mAb therapy with a prefezential effect on Th1 cells that is augmented by IL-4* / G. T. Tran, N. Carter, Xiaoy He et al. // *Int. Immunol.* — 2001. — Vol. 13. — P. 1109-1120.
39. *Sacks G. P., Redman C. W. G., Sargent I. L.* Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells // *Clin. Experim. Immunol.* — 2003. — Vol. 131, N 3. — P. 490-497.
40. *Significance of fetal fibronectin and cytokine measurement in the cervicovaginal secretions of woman at term in predicting term labor and post-term pregnancy* / M. Jmai, A. Tani, M. Saito et al. // *Europ. J. Obstet. Gynecol. and Reproducti Biology*. — 2001. — Vol. 97, N 1. — P. 53-58.
41. *Vos Q., Snapper C. M., Mond J. J.* Th1 versus Th2 cytokine profile determines the modulation of in vitro T cells — independent type 2 responses bei IL-4 // *Int. Immunol.* — 2000. — Vol. 12, N 9. — P. 1337-1345.

УДК 618.5.-089.882.61

А. А. Зелинский, д-р мед. наук, проф.

## МЕДИЦИНСКИЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ В СВЯЗИ С ОПЕРАЦИЕЙ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСТВА

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 618.5.-089.882.61

О. О. Зелінський

## МЕДИЧНІ, МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ У ЗВ'ЯЗКУ З ОПЕРАЦІЄЮ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ РОЗВИТКУ АКУШЕРСТВА

*Одесский державний медичний університет, Одеса, Україна*

У статті викладено різні точки зору зарубіжних і вітчизняних дослідників, а також позицію автора на проблеми, які виникли в останнє десятиріччя у зв'язку з широким розповсюдженням операції кесаревого розтину. Обговорюються питання повторного кесаревого розтину. Запропоновані системи оцінки факторів ризику проведення операції. Наведено погляди на правову і соціальну оцінку виконання операції на бажання вагітної. Обґрунтовано пропозиції щодо створення в Україні відповідних нормативних документів.

**Ключові слова:** кесарів розтин, ускладнення, методика, медичне право.

UDC 618.5.-089.882.61

A. A. Zelinsky

## MEDICAL, MEDICO-SOCIAL PROBLEMS OF THE CESARIAN SECTON OPERATION IN THE MODERN STAGE OF THE OBSTETRICS DEVELOPMENT

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The article deals with the foreign and native investigators different points of view as well as the author's position on several problems appeared during the last decade due to the wide use of the cesarean section operation. The questions of the repeated cesarean section are debated with the proposal of operation performance risk factors estimation system. The jurisprudentic and social aspects of the operation performance by the pregnant woman will are pointed out. The proposals for the corresponded normative documents creation in the Ukraine are grounded.

**Key words:** cesarean section, complication, methodic, medical law.