

生理病程孕妇和分娩妇女免疫反应介质水平的比较分析

Musakhodzhayeva D.A.,
乌兹别克斯坦共和国科学院人类免疫学与基因组学研究所
Jabbarova Yu. K.,
共和国围产中心
Eshimbetova G.Z.,
塔什干医生高级培训学院
Fayzullayeva N.Ya.,
乌兹别克斯坦共和国科学院人类免疫学与基因组学研究所
Muzafarova S.A.,
乌兹别克斯坦共和国科学院人类免疫学与基因组学研究所
Yuldasheva G.R.,
费尔干纳地区围产中心
Dzhumaev K.Ch.,
塔什干医生高级培训学院
Ismoilova Sh.T.,
费尔干纳地区围产中心

DOI: 10.5281/zenodo.5167679

概括。 一项研究旨在研究 28 名妊娠晚期生理性妊娠女性和 23 名女性的抗炎 (IL-4) 和促炎 (IL-1 β 、IL-6、IFN γ 、TNF α) 细胞因子水平 随着初产。 发现在产前, IL-1 β 和IL-8水平急剧升高, IL-4水平急剧下降。 IL-6 和 TNF α 水平也略有升高。 因此, 研究生理性妊娠期分娩妇女的促炎和抗炎细胞因子水平具有重要意义, 因为病理学观察到的正是这种在分娩开始期间改变细胞因子水平的机制。 以早产的威胁进行妊娠。

关键词: 生理妊娠, 分娩妇女, 细胞因子

众所周知, 母婴在产前时期免疫相互作用的性质在很大程度上决定了妊娠和分娩的生理和病理过程[1,3,5,6,10]。

免疫系统的介质, 即细胞因子, 在免疫反应的调节中具有特殊的作用。传统上, 细胞因子一直是研究生殖免疫学问题的研究人员特别关注的主题, 这与细胞因子参与妊娠过程的几乎所有阶段有关。它们调节囊胚的着床、胎盘和胎儿的生长、胎盘激素和特定蛋白质的产生、细胞凋亡、生殖道微生物群落的监督、分娩准备和分娩的释放 [5,6,7]。此外, 在怀孕期间, 某些因素的重要性会发生变化, 这是由于胎盘形成阶段的特殊性和妊娠过程动态中产生细胞因子的细胞群体组成的变化[9, 10]。

研究生理学进展妊娠妇女在分娩期间促炎和抗炎细胞因子的水平具有重要意义, 因为在病理进展妊娠中观察到的正是这种在分娩开始期间改变细胞因子水平的机制随着早产的威胁。

对调节妊娠期、生理功能和机体保护反应的细胞因子水平的研究 [4,5,7,8] 使我们能够获得有关细胞功能活性、炎症过程的阶段及其发生的信息。严重程度, 产生细胞因子的 T 淋巴细胞活化过程的比率, 具有重要的诊断和预后价值 [4]。

为了了解妊娠病理学中所研究细胞因子含量的变化,我们分析了孕37-42周健康孕妇和分娩妇女促炎和抗炎细胞因子的合成。子宫的平滑肌在整个怀孕期间保持稳定,使胎儿能够在恒定的环境中发育。在分娩过程中,子宫肌层同步收缩,并伴有短暂的放松。子宫肌层收缩的开始需要它从静止状态转变为激活状态。某些因子及其受体的局部浓度变化促进了这一点 [8,9]。子宫肌层收缩活动的潜在刺激物是前列腺素 E2 和 F2 α 。它们被认为是分娩开始的主要因素。妊娠组织中前列腺素的生物合成和代谢受细胞因子直接调节[6,9]。

前列腺素的浓度也可以作为其代谢灭活剂水平变化的结果进行调节。分解代谢前列腺素的酶,即 15-羟基前列腺素脱氢酶 (PDGH), 在绒毛膜、胎盘滋养层和蜕膜中含量丰富 [5,7,8]。这种酶可能抑制羊水中前列腺素对子宫肌层收缩活动的作用。当暴露于 IL-1 β 和 TNF α 时, PDGH 在妊娠膜和滋养层培养物中的表达和活性降低 [9]。由于 IL-1 β 和 Tnf α 在分娩期间子宫下段和滋养细胞中的表达, PDGH 水平降低, 这可能反过来导致子宫肌层的激活 [10,11]。

中性粒细胞产生的血小板激活因子 (PAF) 是收缩测量的一个强有力的代理。众所周知, PAF 会减慢分娩时间 [8,10,11]。据推测, 分娩前合体滋养细胞中可溶性 TNFRI 受体的产生减少可能在分娩开始中起重要作用 [11, 12]。在整个妊娠过程中高水平的这种受体可以有效地阻断高血药剂量, 分娩前 TNFRI 水平的降低似乎促进了游离 TNF α 的积累, 从而刺激了前列腺素 F2 α 的合成, 导致子宫收缩的开始。

4,6]。许多作者认为, 及时分娩与抑制或完全抑制抗炎因子的产生有关, 从而导致成功分娩所需的炎症反应的发生[5,6]。

该研究的目的是研究妊娠晚期妇女和初产妇女的促炎和抗炎细胞因子。

研究材料和方法。我们检查了在塔什干第 26 号咨询综合诊所注册的 28 名在妊娠晚期发生生理性妊娠的妇女和 23 名在塔什干第 3 号产科医院登记的初产妇女, 她们在 37-怀孕41周。受检患者的年龄范围为 22 至 34 岁。所有接受检查的妇女实际上都很健康, 没有躯体和产科疾病。所有妇女都使用仪器检查方法(超声、多普勒测量法)、实验室检查(UAC 和尿液)进行了全面的产前诊断。免疫学研究通过ELISA根据所附说明书研究血清中细胞因子(IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、IFN γ 、TNF α)的水平来进行。使用了“Vector Best” LLC (俄罗斯)的测试系统。

使用标准Windows 2000统计软件包, 使用Student's t-test对所得结果进行统计处理

研究结果及其讨论。对记忆数据的分析表明, 受检女性的年龄为 22 至 37 岁, 平均值为 28.5 \pm 2.3 岁。怀孕的平均持续时间为 39.9 \pm 1.05 周。总共 28 名 (54.9%) 的受检妇女是初产妇, 23 名 (45.1%) 是重复生育。18 名 (35.3%) 妇女有妇科病史, 22 名 (43.2%) 妇女进行过药物流产。24 名患者 (47.05%) 检测到生殖器外疾病。12 (23.5%) 名女性患有心血管疾病。在 21 名 (41.2%) 女性中检测到以一级和二级弥漫性甲状腺肿形式出现的甲状腺病理学。18 名 (33.3%) 妇女出现了妊娠前半期的并发症。在接受检查的 15 名 (29.4%) 妇女中, 妊娠前半期并发早期中毒。威胁终止妊娠的频率为 17.6% (9)。8 名 (15.6%) 女性发生了妊娠后半期的并发症。

对细胞因子水平研究结果的分析表明，与妊娠晚期妇女的数据相比，分娩第一期妇女血清中促炎细胞因子IL-1β的浓度显着升高。 P<0.01) (表1)。因此，如果在妊娠晚期的 IL-1β水平平均为 188.6 ± 17.3 pg/ml，那么在分娩的妇女中，该指标增加了 1.5 倍，平均为 283.2 ± 14.1 pg/ml, (P<0.01) 。与其他促炎因子 (血小板激活因子、IL-6、

表格1。

对照组妇女孕37-42周分娩时细胞因子水平， M±m

免疫学家。指示剂, pg/ml	III 孕期体能 / 怀孕, n = 28	分娩中的女性, n = 23	磷
IL-1β	188.6 ± 17.3	283.2 ± 14.1	<0.01
IL-4	148.5 ± 15.4	33.8 ± 2.4	<0.001
IL-6	56.9 ± 2.8	89.5 ± 5.9	<0.01
IL-8	20.8 ± 1.6	226.4 ± 17.3	<0.001
INFγ	28.3 ± 1.4	32.8 ± 2.7	
TNFα	48.3 ± 3.4	56.8 ± 2.9	<0.05

IL-8、前列腺素 E2 和 F2a) IL-1β 参与分娩的开始 (SullivanM. H. F. 等, 2002) 。

研究结果显示，妊娠晚期女性的 IL-4 浓度平均为 148.5±15.4 pg/ml，而分娩中女性的抗炎细胞因子水平下降了近 4 倍，平均为 33.8 ± 2.4 pg/ml, (P<0.001) , (图 1) 。



图 1. 受检女性的促炎和抗炎细胞因子水平， pg/ml。

这一事实似乎与 IL-4 减少蜕膜细胞产生前列腺素，导致 IL-1RA 合成增加有关。

从表 1 可以看出，劳动活动发展的特点是 IL-6-89.5 的水平显着增加 5.9 pg/ml 相对于妊娠最后三个月的孕妇组的值-56.9 ± 2.8 pg/ml, P<0.01。 “IL-6”。内皮素也是子宫肌层收缩活动的潜在激活剂 [6,7]

在分娩过程中系统性产生趋化因子的问题研究较少。根据我们的数据，IL-8的表达成倍增加，几乎是 11 倍， $p < 0.001$ ，（图 2）。这一事实似乎表明 IL-8 参与了结缔组织的重塑，这种重塑发生在临产前的宫颈成熟过程中 [8]。这一假设得到了分娩开始后胎盘和子宫肌层组织中 IL-8 受体表达增加的数据的支持 [9]。实验中发现，宫颈内注射IL-8 2天刺激了宫颈的成熟过程。使用电子显微镜，显示在这些条件下，在子宫颈中观察到胶原纤维溶解、基质水肿和多形核白细胞浸润。中性粒细胞在结缔组织中的积累，反过来又导致宫颈中胶原蛋白浓度的降低，组织中水位的增加，最终决定了宫颈的成熟[10]。



图 2. 受检女性的促炎和抗炎细胞因子水平，pg/ml。

与其他细胞因子产生的变化相比，劳动活动发展过程中的信息内容发生了微小的变化，而与妊娠晚期的值相比，其增加了 32.8 ± 2.7 pg/ml - 28.3 ± 1.4 pg/ml， $p < 0.05$ 。可能这种细胞因子的含量不仅取决于免疫系统细胞的分泌功能，还取决于其他细胞类型的活性，例如合体滋养层细胞和蜕膜细胞 [8,11]。

TNF α

是影响所有细胞、改变其生长、分化和存活的最具多效性的细胞因子之一。在妊娠晚期的女性中，TNF α 水平平均为 50.2 ± 3.4 pg/ml，在分娩的女性中，这种细胞因子的水平几乎没有变化，平均为 52.8 ± 2.9 pg/ml，这与Sukhikh的数据一致. G. T. 等人 (2003)。

由于IL-4和IL-

8这两个参数在劳动活动过程中会发生剧烈变化，我们认为将这些指标结合起来计算的**指数**采用下式计算是合适的：

IL-8

周五 = ----- ,

IL-4

其中 FRI 是胎儿排斥指数。

对于生理性分娩, 该指数为 6.7。而在孕晚期, 这个比例是0.14。这意味着身体还没有准备好拒绝胎儿, 即妊娠期仍在继续, 导致子宫肌层收缩活动发展的因素水平降低。

因此, 在分娩时, 促炎细胞因子的水平增加, 而抗炎细胞因子的产生减少, 这显然是调节前列腺素产生的有力因素 决定分娩时子宫肌层收缩活动的发展 [7-10]。

结论

在妊娠晚期的孕妇中, 抗炎细胞因子 IL-4 和促炎细胞因子-IL- β 的水平增加。

随着分娩的开始, 抗炎细胞因子-IL-4 急剧减少, IL-8 增加。

参考文献列表。

1. Di Renzo G. C., Cabero Roura L., Facchinetti F.; EAPM-研究小组关于“早产”的主题。自发性早产管理指南: 自发性早产的检测、胎膜早破的诊断和预防早产的方法//J Matern Fetal Neonatal Med. 2011. VI. 24. N 5. P. 659-667。
2. Radzinsky V. E. 产科攻击。米, 2012。
3. Mikhailov A.V., Dyatlova L.I., Zaporina T.E.妊娠合并羊水过早流出的抗炎和促炎细胞因子的产生特征。- 2013.- No.1.-pp.115-116;
4. Botvin'eva I. A. 具有沙眼衣原体抗体载体的孕妇的多功能蛋白质-免疫调节剂和细胞因子 / Zorina V. N., Botvin'eva I. A., Renge L. V., Zorina R. M., Chirikova T. S., Zorin N. A. //3 Immunologiya-20 34 号6 页。 323-326。
5. Botvinyeva IA, Rente LV 和 Zorina V. 有宫内感染迹象的女性静脉和脐带血中细胞因子的水平。N., Zorina, RM, Polukarov AN, Bazhenova LG // 医学免疫学, - 2013。 - T. 15, №3。 - 第 277-282 页。
6. Crucial II Lewkowicz, MA, Michelson, AF, Lebedenko E. Yu., Erganian LL, Michelson, AA, Smolyaninov GV, Popov NN 妇女羊水和血清细胞因子失衡对早产发展的影响 // Dr.Ru. 2019.第4号 (159)。 S. 19-22。 DOI : 10.31550/1727-2378-2019-159-4-19-22
7. Simbirtsev A. S. 细胞因子在人类疾病的发病机制和治疗中。圣彼得堡: 对开本; 2018. 512c。 Simbirtsev A. S. 细胞因子在人类疾病的发病机制和治疗中的作用。圣彼得堡: 对开本; 2018. 512 羽)]
8. Gazieva I. A., Chistyakova G. N., Remizova I. I. 细胞因子产生障碍在胎盘功能不全和早期生殖损失发生中的作用。医学。免疫学。 2014; 16(6): 539-50.Gazieva I. A., Chistyakova G. N., Remizova I. I. 细胞因子生产受损在胎盘功能不全和早期生产性消费者中的作用。医学。免疫学。 2014; 16 (6) : 539-50。 (俄语)]
9. Nefedova D. D., Linde V. A., Levkovich M. A. 妊娠的免疫学方面 (文献综述)。医学。背心俄罗斯南部。 2013 ; 4 : 16-21。 Nefedova D.

- D.、Linde V. A.、Levkovich M. A. 免疫学分析（文献综述）。医学。背心尤加罗西亚。2013年；4：16-21。)]
10. Arango Duque G., Descoto A. 巨噬细胞细胞因子：参与免疫和传染病。前免疫。2014；5:491。DOI：10.3389/fimmu.2014.00491
11. Cheng S. B., Sharma S. Interleukin-10：妊娠期的多效调节剂。是。J. 再现。免疫学。2015;73(6):487-500。DOI：10.1111/aji.12329
12. Celik H., Avci B., Alper T. 正常妊娠和先兆子痫孕妇血清中白细胞介素 10、白细胞介素 12 和白细胞介素 2 的比较。妊娠高血压。2012年；2（1）：39-42。DOI：10.1016/j.preghy.2011.09.005
13. Krukier I. I.、Avrutskaya V. V.、Levkovich M. A.、Grigoryants A. A.、Nikashina A. A. 妊娠合并糖尿病的血清和羊水中细胞因子产生的动力学。医学。免疫学。2017; 19 (S): 184-5。Krukje I. I.、Avrutskaya V. V.、Levkovich M. A.、Grigoryants A. A.、Nikashina A. A. 母亲血液和妊娠期羊水中细胞因子产生的动力学，并发糖型糖尿病。医学。免疫学。2017; 19 (S): 184-5。)]
14. Avrutskaya V. V.、Krukier I. I.、Degtyareva A. S.、Kravchenko L. V.、Avilova O. V. 细胞因子产生在妊娠期生理性和复杂性胎儿生长迟缓妇女中的作用。杂志。2015年；9（181-1）：5-6。Avrutskaya V. V.、Krukier I. I.、Degtyareva A. S.、Kravchenko L. V.、Avilova O. V. 细胞因子产生在具有生理和复杂负荷的女性中的作用。杂志。2015年；9（181-1）：5-6。（俄语）]
15. Levkovich M. A.、Nefedova D. D.、Tsaturyan L. D.、Berdichevskaya E. M. 流产问题的免疫学方面。我们会撒谎。概率。科学和教育。2016; 3: 186。Levkovich M. A.、Nefedova D. D.、Tsaturyan L. D.、Berdichevskaya E. M. 妊娠流产问题的免疫学方面。我们会撒谎。概率。科学和教育。2016; 3：186。)]
16. Pogorelova T. N.、Linde V. A.、Krukier I. I.、Gunko V. O.、Drukker N. A. 生理发生和复杂妊娠中胎盘代谢过程调节的分子机制。圣彼得堡：希波克拉底；2012。304 页Pogorelova T. N.、Linde V. A.、Krukier I. I.、Gunko V. O.、Drukker N. A. 胎盘生理和复杂妊娠中代谢过程调节的分子机制。圣彼得堡：希波克拉底；2012。304 秒。)]
17. Lomova N. A.、Ordzhonikidze N. V.、Vanko L. V. 全身炎症反应综合征和妊娠（文献综述）。妇产科。2012年；1：23-7。Lomova N. A.、Ordzhonikidze N. V.、Vanko L.