

ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГОВОЙ ТКАНИ И АПОПТОЗА, ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Досова С.Ю.*, Стольников И.И., Слюсарь Н.Н.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»,
Тверь

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.13.29.015

Резюме. Статья посвящена проблеме невынашивания беременности: определение уровня маркеров повреждения мозговой ткани, про- и противовоспалительных интерлейкинов у пациенток с привычным и спорадическим прерыванием беременности.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, маркеры повреждения мозговой ткани, спорадическое прерывание беременности, тревожность, депрессия, интерлейкины.

Проблема невынашивания беременности (НБ) чрезвычайно актуальна в настоящее время. Частота привычного невынашивания в популяции составляет от 2 до 5% от общего количества беременностей. Данное осложнение – полиэтиологическое, в основе которого лежат нарушения функции репродуктивной системы: эндокринные, алло- и аутоиммунные нарушения, инфекции, передаваемые половым путем, тромбофилии, генетические аномалии и т.д. Привычное НБ является мощным стрессогенным фактором, который может оказать негативное влияние на психическое здоровье женщины.

В психологии и медицине активно изучаются особенности женщин, имеющих нарушение физиологического течения беременности, установлена связь психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей беременных женщин с угрозой прерывания беременности, участие эмоциональных факторов в развитии осложнений беременности [1–3].

В последние годы в литературе появляются данные, показывающие связь биохимических маркеров повреждения головного мозга, иммунного ответа с уровнем тревожности, депрессии у пациенток. Ранее биохимические маркеры повреждения головного мозга: цилиарный нейротрофический фактор (ЦНФ), нейротрофический фактор повреждения головного мозга (BDNF), белок S-100 использовались только для оценки тяжести, эффективности лечения и прогнозирования таких заболеваний, как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия, ишемический и геморрагический инсульты и т.д. За последние годы проведены немногочисленные исследования, показывающие изменения содержания этих маркеров у пациенток, страдающих вышеуказанными психологиче-

STUDY OF MARKERS OF BRAIN TISSUE DAMAGE, CYTOKINES, APOPTOSIS MARKERS IN PATIENTS WITH RECURRENT MISCARRIAGE

Dossova S.Yu.*, Stolnikova I.I., Slyusar N.N.

Tver State Medical University, Tver

Abstract. This article is devoted to the study of the problem of miscarriage: determining the level of markers of brain tissue damage, pro- and anti-inflammatory interleukins in patients with the usual and sporadic termination of pregnancy.

Keywords: habitual miscarriage, markers of brain tissue damage, sporadic termination of pregnancy, depression, anxiety, interleukins.

скими проблемами, причем как в сторону уменьшения, так и увеличения их уровня в сыворотке крови. В частности, в одном из исследований было показано, что стресс и депрессия на этапе еще прегравидарной подготовки являются факторами риска нормального формирования плаценты и спонтанного аборта [5; 6]: у данной категории больных отмечено повышение уровня фактора повреждения головного мозга (BDNF), провоспалительных цитокинов. Также у пациенток с привычным НБ выявлено снижение содержания CD 49, CD 14, что свидетельствует об иммуносупрессии [4; 5]. Проведены исследования, доказывающие связь депрессии, тревожности с повышенным уровнем белка S-100 (маркер, ассоциированный с повреждением глии), фактора повреждения головного мозга (BDNF) и низким – цилиарного нейротрофического фактора, а также эффективности терапии данных состояний с указанными биохимическими маркерами, что, безусловно, представляет прогностическую ценность в диагностике и лечении этих нарушений, понимания их патофизиологического обоснования.

На данный момент имеются лишь единичные данные, затрагивающие данный аспект привычного невынашивания беременности. В связи с актуальностью проблемы было предпринято данное исследование по изучению уровня маркеров повреждения мозговой ткани, про- и противовоспалительных интерлейкинов у пациенток с привычным и спорадическим прерыванием беременности.

Материалы и методы

Обследовано 150 пациенток, которые были разделены на 5 групп: 1 – здоровые пациентки, 2 – здоровые бере-

* e-mail: snegaru1@mail.ru

менные женщины (1 триместр беременности) – 2 группы контроля, 3-ю группу составили пациентки, в анамнезе у которых было спорадическое прерывание беременности (группа сравнения), 4-ю – небеременные женщины с привычным НБ в анамнезе, 5-ю – беременные женщины с привычным НБ.

Исследовали в сыворотке крови содержание нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), специфического белка S-100, интерлейкинов: IL 1-beta, IL 2, IL 4, IL 6, IL 8, маркеров апоптоза лиганд фактора некроза опухолей, вызывающий апоптоз (TRAIL), Caspase-1 посредством иммуноферментного анализа иммуноферментным анализатором «Униплан» Россия с использованием коммерческих наборов для определения уровня содержания BDNF, CNTF-RSD, белка S-100 – CanAg, интерлейкинов, TRAIL, Caspase-1 – Biosource. Единицы измерения для BDNF, CNTF – пг/мл, белка S-100 – мкг/л, интерлейкинов, TRAIL, Caspase-1 – пг/мл.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.0. Сравнительный анализ проводили попарно с помощью критерия Манна-Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.

Результаты исследований

В последние годы появились единичные исследования, в которых показано, что такие маркеры повреждения мозговой ткани, как BDNF, CNTF, белка S-100 принимают непосредственное участие в процессах НБ. Во взрослом организме основная функция этих биохимических соединений – нейропротекция, дифференцировка развивающихся нейронов и глиальных клеток. Известно также, что перинатальная гипоксия инициирует процессы, приводящие к повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов и глиальных клеток вследствие апоптоза и связанных с ними цитокинов (интерлейкинов, которые определяют выживаемость клеток, стимуляцию роста, функциональную активацию и апоптоз клеток). Полагаем, что исследование маркеров повреждения мозговой ткани, цитокинов, маркеров апоптоза позволит выяснить некоторые неизвестные механизмы привычного НБ и разработать адекватную лечебную тактику.

Анализ биохимических показателей в плазме крови позволил установить, что содержание BDNF у пациенток первых 2-х групп статистически не отличалось. Вместе с тем отмечено, что уровень данного маркера повреждения мозговой ткани у пациенток 3-ей группы в 1,5 раза ниже, чем во 2 группе (критерий Манна-Уитни – 65, значимость $p = 0,0003$). Одновременно установлено, что уровень содержания BDNF у пациенток с привычным НБ на этапе прегравидарной подготовки оказался достоверно ниже, чем у пациенток 1-ой группы, такая же закономерность отмечена и при сравнении беременных пациенток с отягощенным по НБ анамнезом со здоровыми

беременными 1-го триместра беременности (критерий Манна-Уитни – 126, $p = 0,04$).

Исследование цилиарного нейротрофического фактора у пациенток всех групп не выявило статистически значимых различий.

Установлено, что количество специфического белка астрацитальной глии, способного связывать кальций – S-100, у пациенток 3-й группы выше, чем его уровень у пациенток 1 группы (критерий Манна-Уитни – 39,5, $p < 0,0001$). Вместе с тем, уровень содержания данного белка статистически не отличался от его значения в 5 группе и не зависел от числа прерванных беременностей. Такая же закономерность выявлена при сравнении этого показателя у здоровых беременных и беременных с привычным НБ (критерий Манна-Уитни – 41,2, $p < 0,0001$).

Обобщая полученные данные можно сделать заключение, что изменения исследуемых маркеров характерно как для пациенток с привычным НБ, так и со спорадическим прерыванием беременности, чего не наблюдается в других группах пациенток.

Учитывая тот факт, что маркеры повреждения мозговой ткани тесно связаны с изменениями апоптоза и различными звеньями иммунной системы, было целесообразно исследовать в сыворотке крови уровень цитокинов (интерлейкинов) и маркеров апоптоза в исследуемых группах пациенток.

Полученные нами данные показывают, что содержание интерлейкинов: IL 2 и IL 8 в исследуемых группах статистически не отличалось. Однако, количество IL 4 статистически достоверно выше у пациенток со спорадическим прерыванием и привычным НБ, как на этапе прегравидарной подготовки, так и в первом триместре беременности (критерий Манна-Уитни – 61 и 87, соответственно, $p < 0,0001$), что было установлено при сравнении данного показателя у женщин 1-ой и 3-ей групп, 2-ой и 5-ой, соответственно. Та же закономерность наблюдалась при исследовании IL 6 (критерий Манна-Уитни – 62 и 78, $p < 0,0001$) и IL 1-beta (критерий Манна-Уитни – 126 и 122, $p = 0,04$ и $p = 0,03$). Данные исследований свидетельствуют о том, что повышение IL 6, являющегося фактором дифференцировки В-лимфоцитов и повышение содержания IL 1-beta индуцируют синтез белков острой фазы и изменение их концентрации возможно при воспалительном процессе. Вместе с тем, увеличение концентрации IL 4 у пациенток 3–5 групп, являющегося антогонистом IL 6, свидетельствует о подавлении иммунного ответа при развитии патологии.

При исследовании содержания маркеров апоптоза – TRAIL, Caspase-1 в сыворотке крови, также выявлено статистически значимое увеличение их содержания у пациенток с привычным невынашиванием по сравнению со здоровыми женщинами (критерий Манна-Уитни – 60, 27, соответственно, $p < 0,0001$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациенток с привычным НБ и спорадическом прерывании возможны изменения не только нейропро-

Табл. 1. Содержание биохимических маркеров повреждения головного мозга, маркеров апоптоза, цитокинов в основных и контрольных группах – Me (Q1; Q3)

Биохимические показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
IL 1-beta пг/мл	39,2 (34,4; 45)	38,4 (35; 41,9)	35,6 (31,6; 39,6)	44,5 (38,9; 50,1)	41,2 (37,8; 44,6)
IL 2 пг/мл	12,8 (11,3; 14,3)	13,2 (11,8; 14,6)	12,6 (10,9; 14,3)	14,1 (12,9; 15,3)	13,9 (12,6; 15,2)
IL 4 пг/мл	15,7 (12,4; 19)	14,7 (12,6; 16,8)	24,2 (21,2; 27,2)	25,2 (21,5; 28,9)	25 (22,1; 27,9)
IL 6 пг/мл	3,5 (3,1; 3,9)	4,1 (3,5; 4,7)	5,9 (5,5; 6,3)	6,1 (5,6; 6,6)	6,0 (5,6; 6,4)
IL 8 пг/мл	13,5 (11,5; 15,5)	13,9 (12,2; 15,6)	14,1 (11,9; 16,3)	15,8 (12,1; 19,5)	15,6 (12,3; 18,9)
TRAIL пг/мл	73,5 (62,1; 84,4)	69,1 (59; 79,2)	113,4 (99,4; 127,4)	122 (101; 143)	107,5 (98,6; 116,4)
Caspase-1 пг/мл	46,8 (45,8; 47,8)	44,4 (41,2; 46,6)	53,1 (51,1; 55,1)	54 (51,4; 56,6)	54,8 (51,8; 57,8)
BDNF пг/мл	18,9 (15,4; 23,4)	17,1 (14,7; 19,5)	11,9 (10,4; 13,4)	8,5 (4,8; 11,2)	9,1 (7,2; 11)
S-100 пг/мл	0,12 (0,09; 0,15)	0,1 (0,09; 0,11)	0,17 (0,15; 0,19)	0,18 (0,16; 0,2)	0,19 (0,17; 0,21)
ЦНТФ пг/мл	5,5 (5,2; 5,8)	4,8 (4,3; 5,3)	8,2 (7,8; 8,6)	9,4 (9,2; 9,6)	8,9 (8,6; 9,3)

текции, но и иммунного ответа организма. Следовательно, для выбора тактики лечения необходима четкая корреляция лабораторных данных с клиническими и инструментальными методами исследований, а также динамическое наблюдение маркеров повреждения мозговой ткани, цитокинов (IL 4, IL 1-beta и IL 6), маркеров апоптоза (TRAIL, Caspase-1).

Результаты расчетов приведены в таблице 1.

Выводы

1. Обнаружено, что при привычном и спорадическом НБ изменяются показатели маркеров повреждения мозговой ткани (нейротрофического фактора головного мозга -BDNF, специфического белка S-100), которые сочетаются с характером изменений IL 4, IL 1-beta и IL 6, маркеров апоптоза TRAIL, Caspase-1.
2. Установлено, что количество IL 4, IL 1-beta и IL 6, маркеров апоптоза TRAIL, Caspase-1 в крови пациенток с привычным НБ выше, чем у пациенток с нормальной беременностью. Указанные изменения свидетельствуют о особенностях функциональной активности, иммунного ответа при развитии патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Азарных Т.Д., Тартышников И.И. Психическое здоровье. – М.; 2008. – 111 с. [Azarynhk TD, Tartyshnikov II. Psikhicheskoe zdorov'e. Moscow, 2008. 111 p. (In Russ).]
2. Батуев А.С. Психофизиологическая природа доминанты материнства // Психология сегодня. Ежегодник Российского психологического общества. – 2006. – Т.2. – №4. – С. 69–70. [Batuev AS. Psikhofiziologicheskaya priroda dominanty materinstva. Psikhologiya segodnya. Ezhegodnik Rossiiskogo psikhologicheskogo obshchestva. 2006;2(4):69–70. (In Russ).]
3. Захаров А.И. Влияние эмоционального стресса матери на течение беременности и родов. Перинатальная психология и родовспоможение. – СПб.: Питер; 2007. – 45 с. [Zakharov AI. Vliyanie emotsional'nogo stressa materi na techenie beremennosti i rodov. Perinatal'naya psikhologiya i rodovspomozhenie. St. Petersburg: Piter; 2007. 45 p. (In Russ).]
4. D'Ippolito S, Tersigni C, Marana R, et al. Inflammation in the human endometrium: further step in the evaluation of the "maternal side". Fertil Steril. 2016;105(1):111–118. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.027.
5. Hoirisch-Clapauch S, Brenner B, Nardi AE. Adverse obstetric and neonatal outcomes in women with mental disorders. Thromb Res. 2015;135 Suppl 1:S60–63. doi: 10.1016/S0049-3848(15)50446-5.
6. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, et al. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. Hum Reprod. 2015;30(4):777–782. doi: 10.1093/humrep/dev014.
7. Kowalcek I. [Anxiety of pregnant women with prior miscarriage before and after prenatal diagnosis. (In German).] Z Geburtshilfe Neonatol. 2016;220(1):21–27. doi: 10.1055/s-0035-1554684.
8. Ramer PY, Diao LH, Huang CY, et al. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent implantation failure. Reprod Biomed Online. 2015;31(6):823–826. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.08.009.
9. Ma J, Zhang X, He G, Yang C, et al. Association between TNF, IL1B, IL6, IL10 and IFNG polymorphisms and recurrent miscarriage: a case control study. Reprod Biol Endocrinol. 2017;15(1):83. doi: 10.1186/s12958-017-0300-3.
10. Marinescu IP, Foarfă MC, Pîrlog MC, Turculeanu A. Prenatal depression and stress - risk factors for placental pathology and spontaneous abortion. Rom J Morphol Embryol. 2014;55(3 Suppl):1155–1160.
11. Meresman GF, Olivares C, Vighi S, et al. Apoptosis is increased and cell proliferation is decreased in out-of-phase endometria from infertile and recurrent abortion patients. Reprod Biol Endocrinol. 2010;8:126. doi: 10.1186/1477-7827-8-126.
12. Permpoonputtana K, Tangweerasing P, Mukda S, et al. Long-term administration of melatonin attenuates neuroinflammation in the aged mouse brain. EXCLI J. 2018;17:634–646. doi: 10.17179/excli2017-654.
13. Ramer I, Kruczek A, Doulaveris G, et al. Reduced circulating concentration of brain-derived neurotrophic factor is associated with peri- and post-implantation failure following in vitro fertilization-embryo transfer. Am J Reprod Immunol. 2016;75(1):36–41. doi: 10.1111/aji.12430.
14. Субботская Н.В., Сарманова З.В., Бархатова А.Н., и др. Клинико-иммунологические корреляции при эндогенной депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115. – №4. – С. 49–53. [Subbotskaya NV, Sarmanova ZV, Barkhatova AN, et al. Clinical and immunological correlations in endogenous depression. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2015;115(4):49–53. (In Russ).] doi: 10.17116/jnevro20151154149-53.