

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ВНУТРИУТРОБНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ

Л.Д. Белоцерковцева*/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-4863>

Л.В. Коваленко* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

Т.А. Синюкова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6079-8841>

И.И. Мордовина*/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>

*Сургутский государственный университет

(Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут)

**Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства

(Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут)

Изучение изменений иммунных реакций матери и плода на фоне инфицирования различными путями достаточно актуально. Цель исследования – оценить состояние Т-клеточного иммунитета и цитокиновый баланс у беременных женщин при различных путях внутриутробного инфицирования и последующее состояние новорожденных. Обследованы 205 беременных женщин группы высокого риска по внутриутробному инфицированию. В I триместре беременности осуществляли бактериологический и ДНК-анализ нижнего отдела урогенитального тракта, цитологическое исследование цервикального канала женщин, в крови определяли уровни иммуноглобулинов классов М и G – антител к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмозу, краснухе. В цельной крови обследуемых женщин проводили иммунофенотипирование лимфоцитов с помощью моноклональных антител CYTO-STAT® triCHROME™ CD8-FITC/CD4-RD1/CD3-FITC. Методом иммуноферментного анализа у беременных женщин анализировали содержание цитокинов (IL-6, IL-10). После родоразрешения проводили патоморфологическое исследование последа по общепринятой методике. По результатам исследования были выделены следующие группы женщин: 1) без инфекционно-воспалительных изменений ($n = 59$); 2) с подтвержденным восходящим инфицированием ($n = 69$); 3) с гематогенным инфицированием ($n = 33$); 4) со смешанным инфицированием ($n = 44$). Состояние новорожденных оценивали при помощи лабораторно-инструментальных методов, по шкалам INTERGROWTH-21 и Апгар. Исследование показало, что на функционирование иммунной системы беременных женщин влияет вирусная инфекция, попавшая гематогенным путем, что приводит к относительному повышению в крови уровня Т-супрессоров и снижению уровня Т-хелперов, а также к росту абсолютного количества лимфоцитов. Выявлено угнетение продукции IL-6 и IL-10 в группах с признаками инфекционного поражения последа

Ответственный за переписку: Синюкова Татьяна Александровна, адрес: 628412, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, просп. Ленина, д. 1; e-mail: proles@bk.ru

Для цитирования: Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Синюкова Т.А., Мордовина И.И. Состояние клеточного иммунитета и цитокинового баланса у беременных женщин при внутриутробном инфицировании // Журн. мед.-биол. исследований. 2021. Т. 9, № 3. С. 316–326. DOI: 10.37482/2687-1491-Z069

на сроке 16–18 недель, что может свидетельствовать о напряжении иммунных процессов и развитии фетоплацентарной недостаточности. Для новорожденных с морфологическими признаками гематогенного инфицирования характерны изменения в цитологических показателях остаточной пуповинной крови, признаки развития плацентарной недостаточности, низкая масса при рождении и гипоксически-ишемические поражения ЦНС.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, урогенитальные инфекции, T-супрессоры, T-хелперы, IL-6, IL-10, внутриутробное инфицирование, плацентарная недостаточность.

Иммунная система является одной из главных защит беременной от неблагоприятных факторов окружающей среды и предотвращает патологическое развитие плода. Угнетение реакций клеточного иммунитета выражается в высокой сенсибилизации беременных к инфекционным агентам бактериальной и, особенно, вирусной природы [1, 2]. Однако есть мнение, что во время нормальной гестации беременные женщины не имеют тенденции к развитию инфекционных и воспалительных заболеваний, а напротив, многие хронические воспалительные процессы затухают [3–5].

G. Mor и I. Cardenas [6] в своих исследованиях показали, что преобладание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в зависимости от триместра беременности может отражать чувствительность организма матери к инфекционным заболеваниям. Предполагается, что плацента является мощным иммуномодулирующим агентом, защищающим плод от системной инфекции. Однако исследования зарубежных ученых установили, что плацентарная инфекция способна вызывать продуцирование воспалительных цитокинов, таких как TNF α , INF γ , IL-12, а повышение уровня IL-6 может активировать иммунную систему матери и приводить к повреждению плаценты. С другой стороны, наличие вирусной инфекции в плаценте, вызывающее легкую воспалительную реакцию, может активировать иммунную систему не только матери, но и плода. Такая активация может увеличить сенсибилизацию матери к

другим микроорганизмам, что повысит риск заражения беременной и будет способствовать воспалительному ответу у плода, при отсутствии вирусной передачи. Таким образом, плаценту и плод необходимо рассматривать как дополнительные органы, влияющие на весь иммунологический ответ матери при защите от микроорганизмов [7, 8].

На современном этапе развития науки литературные данные о механизмах формирования внутриутробной инфекции с клиническими проявлениями воспаления и без них носят противоречивый характер. Учитывая это, вопрос изучения изменений иммунных реакций матери и плода на фоне инфицирования различными путями остается актуальным.

Цель работы – оценить состояние T-клеточного иммунитета и цитокиновый баланс у беременных женщин группы высокого риска при различных путях внутриутробного инфицирования и состояние новорожденных.

Материалы и методы. Под динамическим клиническим исследованием находились 205 беременных женщин группы высокого риска по внутриутробному инфицированию. Исследование проводилось с информированного согласия участниц.

В I триместре беременности проводили бактериологический и ДНК-анализ нижнего отдела урогенитального тракта, цитологическое исследование цервикального канала, а также определяли в сыворотке крови уровни специфических иммуноглобулинов классов M и G к вирусу простого герпеса 1 и 2, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмозу,

краснухе. На этом же сроке в образцах цельной крови испытуемых проводили иммунофенотипирование лимфоцитов на проточном цитометре BECMAN COULTER® EPICS® XL™ с помощью моноклональных антител CYTO-STAT® triCHROME™ CD8-FITC/CD4-RD1/CD3-FITC.

Методом иммуноферментного анализа в крови беременных женщин определяли содержание цитокинов (IL-6, IL-10) с применением коммерческих наборов Bioscience (Bender MedSystems GmbH, Австрия). Результаты сравнивали с нормой: IL-6 < 4,1 пг/мл, IL-10 < 9,1 пг/мл.

После родоразрешения было проведено патоморфологическое исследование последа для подтверждения/исключения признаков инфицирования, в результате были выделены следующие группы: 1) 59 женщин без инфекционно-воспалительных изменений (контрольная группа); 2) 69 женщин с подтвержденным восходящим инфицированием; 3) 33 женщины с гематогенным инфицированием; 4) 44 женщины со смешанным (микст) инфицированием.

Состояние новорожденных оценивали по данным лабораторно-инструментальных методов исследования, шкалам INTERGROWTH-21 и Апгар.

Образцы пуповинной крови новорожденных подвергали цитологическому анализу.

Патологоанатомическое исследование плаценты проводили по общепринятой методике. Фрагменты всех структурных образований плаценты фиксировали забуференным формалином, заливали в парафин, готовые срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, далее под микроскопом оценивали их структуру.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного пакета Statistica 10. Для проверки равенства дисперсий двух выборок оценивали критерий Фишера (F). Анализ количественных данных проводили методами описательной

статистики в виде расчета медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q_1-Q_3), оценку различий между двумя независимыми выборками – при помощи U -критерия Манна–Уитни. Для статистического анализа связи между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), степень различий между выборками выявляли с помощью двухвыборочного критерия Уилкоксона (W). Различия между показателями в группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все группы исследования были соизмеримы по возрасту без статистически значимых отличий. Признаки клинического инфекционного процесса репродуктивной системы беременных женщин в виде патологических выделений из половых путей отмечали 31,88 % беременных из группы с признаками восходящего инфицирования, что статистически значимо отличалось от данных контрольной группы (18,64 %; $p_{2-1} < 0,05$); в группах с гематогенным и смешанным инфицированием такие признаки были характерны для 21,21 и 29,54 % соответственно.

У женщин в группе с восходящим инфицированием статистически значимо чаще выявляли признаки неспецифического вагинита – 59,42 % ($p_{2-1} < 0,05$), тогда как признаки цервицита чаще диагностировали в контрольной группе – 33,89 % ($p_{1-3} < 0,01$) и группе со смешанным инфицированием – 34,09 % ($p_{4-3} < 0,01$).

Микробиологическая оценка флоры цервикального канала при бактериологическом исследовании показала, что во 2, 3 и 4-й группах вариант нормального микробиоценоза был диагностирован в 40,57, 54,54 и 52,27 % случаев, со статистически значимым отличием в группе с восходящим инфицированием в сравнении с контрольной группой ($p_{2-1} < 0,05$).

Во всех группах исследования бактериологический посев из цервикального канала беременных в I триместре выявил высокую долю лиц с отсутствием роста флоры, а также отрицательный высев возбудителей облигатной флоры.

Видовой состав микрофлоры урогенитального тракта беременных женщин приведен в табл. 1, в основном это представители условно патогенных микроорганизмов. При этом нужно отметить, что микст-инфекции были диагностированы на пороге клинической значимости (микробное число $> 10^4$ КОЕ/мл): в контрольной – у 23,72 % лиц, в группе со смешанным инфицированием – у 22,72 %, со статистическим отличием от группы с признаками гематогенного инфицирования.

Определение уровня иммуноглобулинов класса G в I триместре беременности позволило выявить высокую частоту встречаемости (более 78 %) латентного носительства цитомегаловирусной инфекции у женщин во всех группах, однако ни у одной женщины не был диагностирован острый процесс заражения. В то же время обнаружение герпесвирусов типа 1 и 2 в латентном состоянии было повышены в контрольной группе (27,11 % случаев) по отношению к группам с гемато-

генным и смешанным инфицированием ($p_{3-1} < 0,05$ и $p_{4-1} < 0,01$) и в группе с восходящим инфицированием (17,39 %) в сравнении с группой со смешанным ($p_{4-2} < 0,05$). Антитела Ig G к токсоплазме по данным иммуноферментного анализа крови определялись чаще во 2-й и 4-й группах (различия статистически не значимы).

Пациенткам всех групп исследования была проведена оценка иммунного статуса на ранних сроках беременности. У беременных женщин без морфологических признаков инфицирования последа показатели субпопуляции Т-лимфоцитов не имели значимых отличий от нормы. Исследование показателей иммунологической реактивности беременных женщин позволило выявить статистически значимые изменения у инфицированных. Беременные всех групп исследования демонстрировали повышенные значения абсолютного содержания Т-хелперов (CD3+/CD4+) по отношению к Т-супрессорам (CD3+/CD8+). Нарушения

Таблица 1

**ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ
В ЦЕРВИКАЛЬНОМ КАНАЛЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, чел. (%)
FREQUENCY OF IDENTIFICATION OF MICROORGANISMS
IN THE CERVICAL CANAL OF PREGNANT WOMEN, people (%)**

Результат анализа	1-я группа (контроль; n = 59)	2-я группа (n = 69)	3-я группа (n = 33)	4-я группа (n = 44)
Отсутствие роста микрофлоры	29 (49,15)	34 (49,27)	14 (42,42)	18 (40,90)
Микст-инфекция	14 (23,72)* ³⁻¹	13 (18,84)	2 (6,06)	10 (22,72)* ³⁻⁴
<i>Ureaplasma urealiticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> $> 10^4$ КОЕ/мл	5 (8,47)	11 (15,94)	4 (12,12)	3 (6,81)
<i>Candida albicans</i>	6 (10,16)	5 (7,24)	1 (3,03)	2 (4,54)
<i>Streptococcus agalacticae</i>	1 (1,69)	3 (4,34)	–	1 (2,27)
<i>Escherichia coli</i>	2 (3,38)	1 (1,44)	2 (6,06)	–
<i>Chlamydia</i>	1 (1,69)	2 (2,88)	1 (3,03)	4 (9,09)
Другие	2 (3,38)	2 (2,88)	1 (3,03)	2 (4,54)

Примечания: 1. Хламидии определялись методом ПЦР, остальные микроорганизмы – путем бактериологического исследования соскоба. 2. * – установлена статистическая значимость различий между группами ($p < 0,05$).

иммуногенеза отмечены у женщин 3-й и 4-й групп, со статистическим отличием от 1-й и 2-й групп.

В 3-й группе показатели абсолютных значений иммунограммы были статистически значимо выше данных других групп (табл. 2): содержание лимфоцитов – 2,05 (1,85–2,48)·10⁹/л ($p_{3-1} < 0,01$); Т-лимфоцитов (CD3+) – 1,80 (1,56–2,04)·10⁹/л ($p_{3-1} < 0,01$ и $p_{3-2,4} < 0,05$); Т-хелперов (CD3+/CD4+) – 1,06 (0,83–1,26)·10⁹/л ($p_{3-1} < 0,05$); Т-супрессоров (CD3+/CD8+) – 0,68 (0,56–0,92)·10⁹/л ($p_{3-1} < 0,01$) – на фоне пониженного иммунорегуляторного индекса (ИРИ,

CD4+/CD8+). В иммунограмме 4-й группы наблюдались несколько другие изменения: относительное содержание Т-хелперов (CD3+/CD4+) – 44,50 (40,00–50,00) % – было самым низким и статистически значимо отличалось от показателя 2-й группы ($p_{2,4} < 0,05$). Относительное и абсолютное содержание Т-супрессоров (CD3+/CD8+) – 35,00 (28,00–40,00) %, 0,69 (0,58–0,94)·10⁹/л – напротив, было самым высоким и статистически значимо отличалось от данных контрольной группы ($p_{1,4} < 0,05$), при этом ИРИ в 4-й группе был статистически значимо сниженным (1,25 (0,96–0,81); $p_{1,2,4} < 0,05$).

Таблица 2

**СОСТОЯНИЕ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА
ЖЕНЩИН В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПУТИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ, Me (Q₁–Q₃)**
**STATE OF THE T-CELL COMPONENT OF THE IMMUNE SYSTEM
IN WOMEN IN THE 1st TRIMESTER OF PREGNANCY
DEPENDING ON THE ROUTE OF INTRAUTERINE INFECTION, Me (Q₁–Q₃)**

Показатель	1-я группа (контроль; n = 59)	2-я группа (n = 69)	3-я группа (n = 33)	4-я группа (n = 44)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,78 (1,50–2,11)	1,88 (1,66–2,31)	2,05 (1,85–2,48)**1-3	2,04 (1,69–2,41)
Лимфоциты, %	24,00 (21,00–28,00)	26,00 (22,00–29,50)	28,00 (22,00–31,00)	25,50 (22,00–28,50)
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	1,51 (1,22–1,72)	1,54 (1,40–1,83)	1,80 (1,56–2,04)**1-3/*2,4-3	1,64 (1,25–1,98)
Т-лимфоциты (CD3+), %	82,00 (76,00–87,00)	84,00 (79,25–86,50)	85,00 (81,00–87,00)	81,50 (76,50–85,00)
Т-хелперы (CD3+/CD4+), 10 ⁹ /л	0,91 (0,71–1,08)	0,96 (0,85–1,11)	1,06 (0,83–1,26)*1-3	0,97 (0,75–1,21)
Т-хелперы (CD3+/CD4+), %	51,00 (42,00–56,00)	50,50 (43,50–56,00)	47,00 (45,00–54,60)	44,50 (40,00–50,00)*2-4
Т-супрессоры (CD3+/CD8+), 10 ⁹ /л	0,55 (0,42–0,73)	0,60 (0,49–0,77)	0,68 (0,56–0,92)**1-3	0,69 (0,58–0,94)*1-4
Т-супрессоры (CD3+/CD8+), %	31,00 (25,00–38,00)	31,00 (27,00–37,00)	34,00 (26,00–40,00)	35,00 (28,00–40,00)*1-4
ИРИ (CD4+/CD8+)	1,65 (1,23–2,20)	1,62 (1,22–2,08)	1,32 (1,07–1,83)	1,25 (0,96–0,81)*1,2-4

Примечание. Установлена статистическая значимость различий между группами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

В 3-й и 4-й группах происходило нарушение регуляции иммунных звеньев и развитие гипореактивного синдрома, что привело к нарушению регуляторного звена иммунитета и иммуносупрессивному состоянию. О влиянии инфекционных агентов на иммунную систему беременных женщин свидетельствует повышенный уровень Т-супрессоров (CD3+/CD8+), а также низкий ИРИ. Рост содержания Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+/CD8+), равно как и снижение ИРИ (CD4+/CD8+), подтверждает влияние вирусной инфекции на организм беременной женщины. В группе с гематогенным инфицированием обнаружена умеренная прямая положительная связь между наличием микст-инфекции и количеством лимфоцитов ($r_s = 0,36$). Считаем, что такие изменения обусловлены влиянием вирусной инфекции на организм.

Согласно литературным данным, при физиологическом течении беременности количество ИЛ-6 закономерно увеличивается – для развития и поддержания процесса воспаления при имплантации плодного яйца. Это способствует физиологическому формированию фетоплацентарного комплекса, его дальнейшему функционированию за счет механизмов ангиогенеза и процессов коагуляции [9].

В нашем исследовании в группах с признаками инфекционного поражения последа на сроке 11–12 недель беременности количество ИЛ-6 в крови женщин было ниже в сравнении с контрольной группой, без статистически значимых отличий. Однако во всех группах исследования этот показатель находился в пределах нормы, что говорит об адекватности иммунной системы. В ответ на активацию ИЛ-6 закономерно повышается синтез противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-10). Главными функциями последних являются супрессия провоспалительных интерлейкинов, ингибирование Th1-иммунного ответа, а также обеспечение развития фетоплацентарного комплекса: инвазии трофобласта, индукции плацентарной пролиферации и ангиогенеза. У женщин контрольной группы и группы со смешанным инфицированием количество ИЛ-10 на сроке 11–12 недель беременности было в 3 раза выше, чем у лиц с восходящим и гематогенным инфицированием, причем отличие со 2-й группой статистически значимо (табл. 3). Это может говорить о подавлении воспалительного ответа материнским организмом, формировании барьера для иммунных клеток, функционирование которых ориентировано на отторжение плода – таким образом создается механизм

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА В СИСТЕМНОМ КРОВОТОКЕ
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ**

ОТ ПУТИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ, Me (Q₁–Q₃), пг/мл

CYTOKINE BALANCE PARAMETERS IN THE SYSTEMIC CIRCULATION

OF PREGNANT WOMEN DEPENDING ON THE ROUTE OF INTRAUTERINE INFECTION, Me (Q₁–Q₃), pg/ml

Срок, недели	1-я группа (контроль; n = 59)	2-я группа (n = 69)	3-я группа (n = 33)	4-я группа (n = 44)
<i>ИЛ-6</i>				
11–12	1,92 (1,60–10,20)	1,60 (1,60–3,40)	1,60 (1,60–4,40)	1,60 (1,60–9,24)
16–18	2,00 (1,60–7,32)	1,60 (1,60–5,60)	1,60 (1,60–5,50)	1,95 (1,60–11,30)
<i>ИЛ-10</i>				
11–12	7,20 (2,50–17,20)* ²⁻¹	2,50 (2,50–9,80)	2,50 (2,50–11,80)	7,7 (2,50–12,12)
16–18	7,40 (2,50–13,80)	4,00 (2,50–10,40)	6,40 (2,50–9,46)	7,30 (2,50–13,70)

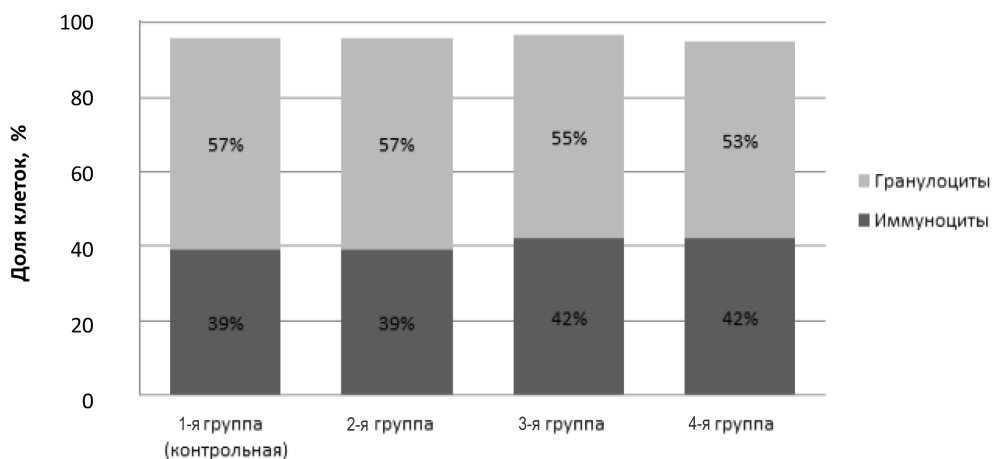
Примечание: * – установлена статистическая значимость различий между группами ($p < 0,05$).

адаптации матери к генетически гетерогенному плоду. У беременных женщин с восходящим и гематогенным инфицированием такой регуляции не происходит, что может привести к чрезмерному воспалительному ответу.

Оценка изменения количества ИЛ-6 и ИЛ-10 на сроке 16–18 недель беременности внутри групп показала отсутствие статистически значимой динамики ($W_p > 0,05$), что говорит о физиологичном развитии беременности в контрольной группе. У беременных с восходящим и гематогенным инфицированием отмечалось увеличение содержания ИЛ-10 в 1,6 и 2,6 раза соответственно (табл. 3). Однако продолжение сохранения иммунной супрессии в группе с восходящим инфицированием указывает на признаки воспалительной реакции (локальной или системной) и может негативно отразиться на течении беременности и подавлении неспецифической резистентности организма. В группе с гематогенным инфицированием прослеживалась некоторая возрастающая динамика ИЛ-10. Угнетение продукции ИЛ-6 и ИЛ-10 в основных группах может свидетельствовать о крайней степени напряжения иммунных процессов и развитии фетоплацентарной недостаточности.

Для исследования ответной реакции плода на внутриутробное заражение был проведен анализ цитологических показателей остатков пуповинной крови новорожденных. В результате было обнаружено, что при гематогенном инфицировании имеется тенденция к уменьшению уровня лейкоцитов в пуповинной крови; вероятно, это обусловлено застойным полнокровием, красным стоянием и миграцией лейкоцитов в стенку магистральных сосудов, что характерно для плацентарной стадии поражения последа. Также обнаружены изменения в лейкоцитарной формуле при гематогенном пути инфицирования последа: статистически значимое снижение уровня палочкоядерных лейкоцитов – 1,00 (1,00–1,00)% ($p_{1,2,3} < 0,05$) – и некоторое уменьшение уровня сегментоядерных лейкоцитов – 52,00 (44,00–61,00)% – при увеличении количества лимфоцитов – 38,00 (29,00–44,00)%.

Анализ лейкоцитарной формулы крови при гематогенном и смешанном инфицировании показал, что имеется увеличение доли иммуноцитов и уменьшение доли гранулоцитов, что не характерно для нормального течения беременности (см. рисунок). Такие изменения свидетельствуют о прогрессировании воспалительного



Соотношение гранулоцитов и иммуноцитов в пуповинной крови новорожденных в зависимости от пути внутриутробного инфицирования, %

Granulocyte-to-immunocyte ratio in the umbilical cord blood of newborns depending on the route of intrauterine infection, %

процесса в последе с проявлениями системной воспалительной реакции плода.

Морфологическое исследование последа позволило установить степень поражения и локализацию воспалительного процесса при различных путях инфицирования последа. При восходящем инфицировании воспалительный процесс носит стадийный характер – от поражения оболочек до поражения всего последа, включая пуповину, причем каждая из стадий представлена примерно в равном соотношении (36,23 %; 30,44 %; 30,44 %). При гематогенном инфицировании воспалительный процесс ограничен только плацентой (100 %). Смешанное инфицирование чаще вовлекало в воспалительный процесс оболочки и плаценту – в 68,18 % случаев ($p_{2-4} < 0,01$), и в 27,27 % случаев достигался тотальный уровень поражения последа (фуникулит). При фуникулите в группах с признаками восходящего и смешанного инфицирования отмечались морфологические маркеры системного воспалительного ответа плода.

На фоне иммунного ответа матери и морфологических изменений в последе, новорожденные в группе с гематогенным инфицированием имели статистически значимо более низкую массу при рождении – 3300 (3000–3800) г – относительно контрольной группы (3650 (3200–3950) г) и группы с восходящим инфицированием (3450 (3100–3920) г; $p_{1,2,3} < 0,05$). В состоянии асфиксии легкой степени тяжести статистически значимо чаще рождались дети при восходящем (13,04 %; $p_{1-2} < 0,01$ и $p_{3-2} < 0,05$) и смешанном (11,36 %; $p_{1-4} < 0,05$) инфицировании. Тяжелая степень асфиксии диагностирована в единичных случаях при восходящем и гематогенном инфицировании. Гипотрофия плода статистически значимо чаще встречалась у новорожденных с гематогенным инфицированием последа (21,21 %; $p_{1-3} < 0,05$) относительно контрольной группы и в 2,3 раза чаще, чем в группе со смешанным инфицированием. Внутриутробная инфекция у новорожденных 2-й и 4-й групп реализовалась в виде поражения кожи и слизистых в 1,44 и 4,54 % случаев соответственно.

Обсуждение. Согласно данным А.С. Соловьевой, распространение вирусной инфекции влияет на системный иммунитет: снижается количество В-лимфоцитов и Т-супрессоров цитотоксических лимфоцитов [10]. Наши исследования показали несколько другие результаты, которые согласуются с данными А.Э. Каспаровой и соавторов [9]. Изменения в работе иммунной системы беременных женщин были вызваны инфекцией вирусной природы, попавшей гематогенным путем, что привело к относительному повышению уровня Т-супрессоров (CD3+/CD8+), снижению относительного уровня Т-хелперов (CD3+/CD4+) и росту абсолютного количества лимфоцитов. Цитокиновый баланс IL-6 и IL-10 в крови женщин с признаками восходящего и гематогенного инфицирования оставался угнетенным на протяжении I и II триместров беременности, что, возможно, привело к формированию фетоплацентарной недостаточности.

Несмотря на нейтральную реакцию иммунного ответа на возбудитель при вагините в условиях носительства урогенитальных микоплазм в микробном титре $> 10^4$ КОЕ/мл, у женщин имелись морфологические изменения в последе: от воспалительных изменений в оболочках до его тотального поражения – фуникулита.

Изменения в цитологических показателях остаточной пуповинной крови были характерны для новорожденных с морфологическими признаками гематогенного инфицирования. Исходы беременности при данном пути передачи инфекции подтвердили предположение о развитии фетоплацентарной недостаточности и были связаны с гипотрофией и перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС у новорожденных.

Учитывая факт инфицирования плацентарной ткани различными путями, можно предположить, что использованные методы оценки состояния микрофлоры влагалища имеют низкие чувствительность и специфичность. В связи с этим в дальнейшем рекомендуется интегративный подход к диагностике микрофлоры урогенитального тракта модернизированными методами исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Афанасьев С.С., Сидорова И.С., Алешикин В.А., Матвиенко Н.А. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1999. № 6. С. 10–15.
2. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В., Овчинникова М.А., Приходько А.В., Жернакова Е.В., Родкина Ю.М., Плошкина С.Ю., Колесник О.Б. Иммунный гомеостаз при физиологической и осложненной беременности // Тольят. мед. консилиум. 2017. № 1-2. С. 8–15.
3. Щербakov В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2020. Т. 20, № 2. С. 15–21. DOI: [10.17116/rosakush20202002115](https://doi.org/10.17116/rosakush20202002115)
4. Arora N., Sadovsky Y., Dermody T.S., Coyne C.B. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy // *Cell Host Microbe*. 2018. Vol. 21, № 5. P. 561–567. DOI: [10.1016/j.chom.2017.04.007](https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.04.007)
5. Smilianov V.A., Vygovskaya L.A. Intrauterine Infections – Challenges in the Perinatal Period (Literature Review) // *Wiad. Lek.* 2017. Vol. 70, № 3. P. 512–515. PMID: 28711899
6. Mor G., Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 63, № 6. P. 425–433. DOI: [10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x)
7. Lee I., Neil J.J., Huettner P.C., Smyser C.D., Rogers C.E., Shimony J.S., Kidokoro H., Mysorekar I.U., Inder T.E. The Impact of Prenatal and Neonatal Infection on Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants // *J. Perinatol.* 2014. Vol. 34, № 10. P. 741–747. DOI: [10.1038/jp.2014.79](https://doi.org/10.1038/jp.2014.79)
8. Leruez-Ville M., Foulon I., Pass R., Ville Y. Cytomegalovirus Infection During Pregnancy: State of the Science // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 223, № 3. P. 330–349. DOI: [10.1016/j.ajog.2020.02.018](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.018)
9. Каспарова А.Э., Мордовина И.И., Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В. Видовой состав возбудителей вульво-вагинальных инфекций и состояние иммунного ответа // *Вестн. Новгород. гос. ун-та.* 2013. № 71-1. С. 76–83.
10. Соловьева А.С. Особенности показателей иммунитета и морфофункционального состояния лимфоидных органов верхних дыхательных путей у беременных с герпес-вирусной инфекцией // *Дальневост. мед. журн.* 2016. № 2. С. 33–37.

References

1. Afanas'ev S.S., Sidorova I.S., Aleshkin V.A., Matvienko N.A. Sostoyanie immunnoy sistemy u beremennykh i novorozhdennykh gruppy vysokogo riska po vnutritrobnomu infitsirovaniyu [The State of the Immune System in Pregnant Women and Newborns at High Risk for Intrauterine Infection]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, 1999, no. 6, pp. 10–15.
2. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Santalova G.V., Ovchinnikova M.A., Prikhod'ko A.V., Zhernakova E.V., Rodkina Yu.M., Ploshkina S.Yu., Kolesnik O.B. Immunnyy gomeostaz pri fiziologicheskoy i oslozhennoy beremennosti [Immune Homeostasis Under Physiological and Complicated Pregnancy]. *Tol'yatinskiy meditsinskiy konsilium*, 2017, no. 1-2, pp. 8–15.
3. Shcherbakov V.I., Pozdnyakov I.M., Shirinskaya A.V., Volkov M.V. Rol' provospalitel'nykh tsitokinov v patogeneze prezhdevremennykh rodov i preeklampsii [Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Preterm Birth and Preeclampsia]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 15–21. DOI: [10.17116/rosakush20202002115](https://doi.org/10.17116/rosakush20202002115)
4. Arora N., Sadovsky Y., Dermody T.S., Coyne C.B. Microbial Vertical Transmission During Human Pregnancy. *Cell Host Microbe*, 2017, vol. 21, no. 5, pp. 561–567. DOI: [10.1016/j.chom.2017.04.007](https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.04.007)

5. Smiiianov V.A., Vygovskaya L.A. Intrauterine Infections – Challenges in the Perinatal Period (Literature Review). *Wiad. Lek.*, 2017, vol. 70, no. 3, pt. 1, pp. 512–515. PMID: 28711899
6. Mor G., Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2010, vol. 63, no. 6, pp. 425–433. DOI: [10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x)
7. Lee I., Neil J.J., Huettner P.C., Smyser C.D., Rogers C.E., Shimony J.S., Kidokoro H., Mysorekar I.U., Inder T.E. The Impact of Prenatal and Neonatal Infection on Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants. *J. Perinatol.*, 2014, vol. 34, no. 10, pp. 741–747. DOI: [10.1038/jp.2014.79](https://doi.org/10.1038/jp.2014.79)
8. Leruez-Ville M., Foulon I., Pass R., Ville Y. Cytomegalovirus Infection During Pregnancy: State of the Science. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2020, vol. 223, no. 3, pp. 330–349. DOI: [10.1016/j.ajog.2020.02.018](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.018)
9. Kasparova A.E., Mordovina I.I., Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V. Vidovoy sostav vzbuditeley vul'vo-vaginal'nykh infektsiy i sostoyanie immunnogo otveta [Species Composition of Causative Agents of Vulvovaginal Infections and the State of the Immune Response]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2013, no. 71-1, pp. 76–83.
10. Solov'eva A.S. Osobennosti pokazately immuniteta i morfofunktsional'nogo sostoyaniya limfoidnykh organov verkhnikh dykhatel'nykh putey u beremennykh s gerpes-virusnoy infektsiyey [Features of Immune System's Indicators and Characteristics of Morphofunctional Condition of Lymphoid Organs in the Upper Respiratory Tract in Pregnant Women with Herpes Virus Infection]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*, 2016, no. 2, pp. 33–37.

DOI: 10.37482/2687-1491-Z069

Larisa D. Belotserkovtseva*/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-4863>

Lyudmila V. Kovalenko* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

Tat'yana A. Sinyukova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6079-8841>

Inna I. Mordovina*/** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>

*Surgut State University

(Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation)

**Surgut District Clinical Centre for Maternity and Childhood Protection

(Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation)

THE STATE OF CELLULAR IMMUNITY AND CYTOKINE BALANCE IN PREGNANT WOMEN AT INTRAUTERINE INFECTION

The question of studying changes in the immune responses of mother and foetus against the background of infections acquired via various routes remains relevant. This study aimed to assess the state of T-cell immunity and cytokine balance in pregnant women with various pathways of intrauterine infection and the condition of newborns. The study involved 205 pregnant women at high risk for intrauterine infection. In the 1st trimester, bacteriological and DNA analysis of the lower urogenital tract and cytological examination of the cervical canal were performed, blood levels of immunoglobulins M and G for herpes simplex virus type 1 and 2, cytomegalovirus infection, toxoplasmosis, and rubella were determined. In the whole blood of the women, lymphocyte immunophenotyping was performed using CYTO-STAT® triCHROME™ CD8-FITC/CD4-RD1/CD3-FITC monoclonal antibodies; the content of cytokines (IL-6, IL-10) was analysed by means of enzyme-linked immunosorbent assay. After

delivery, a pathomorphological examination of the placenta was performed in line with the generally accepted method. According to the results of the study, the following groups of women were identified: 1) without infectious or inflammatory changes ($n = 59$); 2) with confirmed ascending infection ($n = 69$); 3) with haematogenous infection ($n = 33$); 4) with mixed infection ($n = 44$). The condition of newborns was assessed with the help of laboratory and instrumental methods, using the INTERGROWTH-21st charts and the Apgar score. We found that the functioning of the immune system of pregnant women is affected by viral infections acquired via the haematogenous route, resulting in a relative increase in suppressor T cells and a decrease in helper T cells, as well as in a growing absolute number of lymphocytes in the blood. The identified inhibition of IL-6 and IL-10 production in the groups with signs of placental lesions due to infection at 16–18 weeks can indicate a strain on the immune processes and development of placental insufficiency. Newborns with morphological signs of haematogenous infection are characterized by changes in the cytological parameters of residual cord blood, signs of placental insufficiency, low birth weight, and hypoxic-ischemic damage to the central nervous system.

Keywords: *cellular immunity, urogenital infections, suppressor T cells, helper T cells, IL-6, IL-10, intrauterine infection, placental insufficiency.*

Поступила 06.02.2021

Принята 21.08.2021

Received 6 February 2021

Accepted 21 August 2021

Corresponding author: Tat'yana Sinyukova, address: prosp. Lenina 1, Surgut, 628412, Khanty-Mansiyskiy avtonomnyy okrug – Yugra, Russian Federation; e-mail: proles@bk.ru

For citation: Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Sinyukova T.A., Mordovina I.I. The State of Cellular Immunity and Cytokine Balance in Pregnant Women at Intrauterine Infection. *Journal of Medical and Biological Research*, 2021, vol. 9, no. 3, pp. 316–326. DOI: 10.37482/2687-1491-Z069