

Рівні ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-1 β і кальциферолу та їхній взаємозв'язок як маркери ендотеліальної дисфункції у вагітних з преєклампсією

Н.В. Кузьмин

Одеський національний медичний університет
КНП «Пологовий будинок № 5» Одеської міської ради

Мета дослідження: визначення у крові рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції (фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну (ІЛ) 1 β та ІЛ-6) та вітаміну D, а також оцінювання їхнього взаємозв'язку у вагітних з преєклампсією та у здорових вагітних.

Матеріали та методи. За методом «випадок-контроль» обстежено 61 жінку з діагнозом преєклампсії (основна група) та 35 здорових вагітних (контрольна група) у III триместрі гестації. Критерії включення: відсутність захворювань, які можуть впливати на метаболізм вітаміну D (тяжкі захворювання печінки, шкіри, нирок та кишечника). Для виключення впливу фактора сезонності дослідження проводили восени. Методом імуноферментного аналізу у крові жінок визначали рівні ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β і вітаміну D.

Результати. За віком (середній вік в основній групі становив $28,60 \pm 4,77$ року, в контрольній – $29,2 \pm 4,97$ року) та антропометричними даними (середнє значення індексу маси тіла в основній групі було $22,67 \pm 1,11$ кг/м², у контрольній – $22,44 \pm 1,97$ кг/м²) групи були однорідними. Гестаційний термін завершення вагітності у групах достовірно відрізнявся: $35,86 \pm 1,21$ тижня в основній групі проти $39,2 \pm 1,7$ тижня – у контрольній ($p < 0,01$).

Виявлено достовірну різницю у рівні досліджуваних маркерів між пацієнтками обох груп. Рівень вітаміну D у вагітних з преєклампсією становив $23,45 \pm 7,56$ нг/мл, у здорових вагітних – $44,08 \pm 7,16$ нг/мл ($p < 0,01$), ФНП- α – $9,37 \pm 1,6$ та $4,64 \pm 1,66$ пг/мл ($p < 0,01$) відповідно, ІЛ-6 – $7,98 \pm 2,88$ та $4,52 \pm 1,49$ пг/мл ($p < 0,01$). В основній групі встановлено негативну незначну кореляцію між рівнями вітаміну D та ФНП- α ($r_s = -0,18$; $p > 0,05$), у здорових жінок кореляція було достовірною ($r_s = 0,378$; $p < 0,05$). Відзначено статистично значущу кореляцію між рівнями вітаміну D, ІЛ-6 ($r_s = -0,797$; $p < 0,01$) та ІЛ-1 β ($r_s = -0,933$; $p < 0,01$) у жінок з преєклампсією.

Заключення. У вагітних з преєклампсією встановлено недостатність вітаміну D, що може бути однією з умов для формування та реалізації імунологічного дисбалансу у формі активації прозапальних цитокінів та генералізованої ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: преєклампсія, вітамін D, цитокіни, ендотеліальна дисфункція.

The levels of TNF α , IL-1, IL-1 β and calciferol and their relationship as markers of endothelial dysfunction in pregnant women with preeclampsia

N.V. Kuzmin

The objective: to determine blood levels of endothelial dysfunction markers (tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL) 1 β and IL-6) and vitamin D, and to assess their relationship in pregnant women with preeclampsia and in healthy pregnant women.

Materials and methods. According to the “case-control” method, 61 women with preeclampsia (main group) and 35 healthy pregnant women (control group) were examined in the III trimester of gestation. Inclusion criteria: absence of diseases that can affect the metabolism of vitamin D (severe diseases of the liver, skin, kidneys and intestines).

To exclude the influence of the season factor, the study was carried out in autumn. The levels of TNF- α , IL-6 and IL-1 β , and vitamin D were determined by ELISA method in the blood of women.

Results. By age (mean age in the main group was 28.60 ± 4.77 years, in the control group – 29.2 ± 4.97) and the anthropometric data (the average value of body mass index in the main group was 22.67 ± 1.11 kg/m², control group – 22.44 ± 1.97 kg/m²) the groups were similar. The gestational term for the delivery in the groups differed significantly: 35.86 ± 1.21 weeks in the main group versus 39.2 ± 1.7 weeks in the control group ($p < 0.01$). A significant difference in the level of the markers between the patients of both groups was determined. The level of vitamin D in pregnant women with preeclampsia was 23.45 ± 7.56 ng/ml, in healthy pregnant women – 44.08 ± 7.16 ng/ml ($p < 0.01$), TNF- α – 9.37 ± 1.6 and 4.64 ± 1.66 pg/ml ($p < 0.01$), respectively, IL-6 – 7.98 ± 2.88 and 4.52 ± 1.49 pg/ml ($p < 0.01$). In the main group, a negative insignificant correlation was established between the levels of vitamin D and TNF- α ($r_s = -0.18$; $p > 0.05$), in healthy women the correlation was significant ($r_s = 0.378$; $p < 0.05$). There was a statistically significant correlation between the levels of vitamin D, IL-6 ($r_s = -0.797$; $p < 0.01$) and IL-1 β ($r_s = -0.933$; $p < 0.01$) in women with preeclampsia.

Conclusions. Vitamin D deficiency was found in the pregnant women with preeclampsia, which may be one of the conditions for the formation and implementation of an immunological imbalance in the form of activation of pro-inflammatory cytokines and generalized endothelial dysfunction.

Keywords: preeclampsia, vitamin D, cytokines, endothelial dysfunction.

Уровни ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-1 β и кальциферола и их взаимосвязь как маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных с преэклампсией

Н.В. Кузьмин

Цель исследования: определение в крови уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 1 β и ИЛ-6) и витамина D, а также оценка их взаимосвязи у беременных с преэклампсией и у здоровых беременных.

Материалы и методы. По методу «случай-контроль» обследована 61 женщина с диагнозом преэклампсии (основная группа) и 35 здоровых беременных (контрольная группа) в III триместре гестации. Критерии включения: отсутствие заболеваний, которые могут влиять на метаболизм витамина D (тяжелые заболевания печени, кожи, почек и кишечника).

Для исключения влияния фактора сезонности исследования проводили осенью. Методом иммуноферментного анализа в крови женщин определяли уровни ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β и витамина D.

Результаты. По возрасту (средний возраст в основной группе составил $28,60 \pm 4,77$ года, в контрольной группе – $29,2 \pm 4,97$ года) и антропометрическим данным (среднее значение индекса массы тела в основной группе было $22,67 \pm 1,11$ кг/м², в контрольной – $22,44 \pm 1,97$ кг/м²) группы были однородными. Гестационный срок завершения беременности в группах достоверно отличался: $35,86 \pm 1,21$ недели в основной группе против $39,2 \pm 1,7$ недели – в контрольной ($p < 0,01$).

Выявлена достоверная разница в уровне исследуемых маркеров между пациентками обеих групп. Уровень витамина D у беременных с преэклампсией составил $23,45 \pm 7,56$ нг/мл, у здоровых беременных – $44,08 \pm 7,16$ нг/мл ($p < 0,01$), ФНО- α – $9,37 \pm 1,6$ и $4,64 \pm 1,66$ пг/мл ($p < 0,01$) соответственно, ИЛ-6 – $7,98 \pm 2,88$ и $4,52 \pm 1,49$ пг/мл ($p < 0,01$). В основной группе установлена отрицательная незначительная корреляция между уровнями витамина D и ФНО- α ($r_s = -0,18$; $p > 0,05$), у здоровых женщин корреляция была достоверной ($r_s = 0,378$; $p < 0,05$). Отмечена статистически значимая корреляция между уровнями витамина D, ИЛ-6 ($r_s = -0,797$; $p < 0,01$) и ИЛ-1 β ($r_s = -0,933$; $p < 0,01$) у женщин с преэклампсией.

Заключение. У беременных с преэклампсией установлена недостаточность витамина D, что может быть одним из условий для формирования и реализации иммунологического дисбаланса в форме активации провоспалительных цитокинов и генерализованной эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: преэклампсия, витамин D, цитокины, эндотелиальная дисфункция.

Преэклампсія (ПЕ) належить до мультифакторіальних і варіабельних ускладнень вагітності, етіологія якого залишається неуточненою, а перинатальні наслідки несприятливі у 5–10% вагітних. Сьогодні продовжують активно вивчати роль функції ендотелію у патогенезі ПЕ [1, 2]. За останні роки все більшого значення надається вазопротекторному ефекту кальцитріолу і з'являються нові дослідження, присвячені вивченню ендотеліальної дисфункції при дефіциті вітаміну D (VD). Так, встановлено, що у клітинах ендотелію кальцитріолом регулюється синтез оксиду азоту (NO) та активується ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), яка бере участь у забезпеченні оптимальних умов гемодинаміки та гемореології у мікроциркуляторному руслі.

В умовах оксидантного стресу та пригнічення синтезу NO кальцитріолом опосередковується вироблення супероксиддисмутази, що сприяє покращенню антиоксидантної здатності крові. Крім того, VD інгібує вироблення прозапальних цитокинів фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) через пригнічення сигналів ядерного фактора транскрипції NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B). VD знижує експресію прозапальних цитокинів ІЛ-6, ІЛ-8, молекул клітинної адгезії (inter-cellular adhesion molecule-1 – ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1) та E-селектину шляхом блокування сигнального шляху NF- κ B [3, 4].

Як потенційні предиктори або для оцінювання тяжкості ПЕ продовжують активно вивчати деякі прозапальні маркери, такі, як C-реактивний білок, прозапальні цитокини (ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α), а також проангіогенні фактори (placenta growth factor – PlGF), vascular endothelial growth factor-A – VEGF-A та ІЛ-

10) [1, 5]. Є відомості про можливу дію кальцитріолу на активність деяких молекул міжклітинної адгезії при синдромі запальної реакції.

В експерименті виявлено, що VD може пригнічувати експресію молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1) у клітинах ендотелію легеневої тканини [6]. У жінок з тяжкою формою ПЕ у крові наявні підвищені рівні розчинної молекули адгезії судинних клітин-1 (sVCAM-1), молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1 або CD54) та E-селектину (sE-селектин) [7]. Дані літератури про участь холекальцитріолу у формуванні ендотеліальної дисфункції, а також про його імуноотропні ефекти, яким відводиться певна роль у розвитку ПЕ, стали підставою для цього дослідження.

Мета дослідження: визначення рівнів деяких маркерів ендотеліальної дисфункції (ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6) і кальциферолу, а також оцінювання їхнього взаємозв'язку, у крові вагітних з ПЕ і у здорових вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході роботи проведено проспективне описово-оцінювальне вибіркоче дослідження за методом «випадок-контроль» на клінічній базі Одеського національного медичного університету – КНП «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради протягом 2017–2020 рр. Усього обстежено 96 жінок у III триместрі вагітності, з них 61 жінка з діагнозом «преэклампсія» увійшла в основну групу (I), 35 здорових вагітних увійшли до групи контролю (II).

Усі дослідження проведені з дотриманням морально-етичних принципів основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (*World Medical Association Declaration of Helsinki*, 1994, 2000, 2008), а також на підставі позитивного рішен-

Анамnestичні особливості вагітних з прееклампсією і жінок з фізіологічним перебігом вагітності

Показник	Основна група, n=61		Контрольна група, n=35		Достовірність
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Акушерсько-гінекологічний анамнез					
Першороділлі	41	67	17	48,57	F = 0,0146; p<0,01
Повторнороділлі	16	26	16	45,71	F = 0,005; p<0,01
3 і більше пологів	4	7	2	5,71	F = 1; p>0,05
Завмерла вагітність	3	4,92	2	5,71	F = 1; p>0,05
Медичні аборти	4	7	2	5,71	F = 0,7673; p>0,05
Кесарів розтин в анамнезі	9	14,75	4	11,43	F = 0,5289; p>0,05
Безпліддя	8	13,11	2	5,71	F = 0,1464; p>0,05
Гестаційна гіпертензія / ПЕ при попередній вагітності	8	13,11	0	0	F = 0,0002; p<0,01
Міома матки	9	14,75	4	11,43	F = 0,6796; p>0,05
Захворювання шийки матки	10	16,39	2	5,71	F = 0,04; p<0,05
Екстрагенітальна патологія					
Гіпертонічна хвороба 1–2-го ст.	4	4,92	1	3,22	F = 0,7209; p>0,05
Вегетосудинна дистонія	5	8,19	0	0	F = 0,068; p<0,05
Аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, компенсований	7	11,48	1	3,22	F = 0,25114; p>0,05
Порушення жирового обміну	9	14,75	1	3,22	F = 0,0052; p<0,01
Хронічна венозна недостатність	7	11,48	2	5,71	F = 0,2159; p>0,05
Пролапс мітрального клапана, НК0	4	6,56	1	3,22	F = 0,3311; p>0,05
Захворювання сечової системи	22	36,03	4	12,90	F = 0,0002; p<0,01
Захворювання травного тракту	7	6,56	1	3,22	F = 0,25114; p>0,05

ня комісії з біотики Одеського національного медичного університету після отримання згоди вагітних на участь в обстеженні та оброблення персональних даних.

Критерії включення до дослідження: діагноз «прееклампсія», III триместр вагітності, відсутність тяжкої екстрагенітальної патології, яка може вплинути на метаболізм вітаміну D (тяжкі захворювання печінки, шкіри, нирок та кишечника).

З метою виключення впливу фактора сезонності дослідження проводили восени (жовтень-листопад). Критерієм для встановлення діагнозу «прееклампсія» була наявність артеріальної гіпертензії (систоличний АТ ≥ 140 mm Hg, діастолічний АТ ≥ 90 mm Hg), протеїнурії у разовій порції сечі 0,3 г/л і більше або екскреція білка за добу у кількості 0,3 г та більше.

До групи контролю були включені вагітні без ознак підвищення АТ, без протеїнурії та набряків.

Вітамін D-статус оцінювали за рівнем загального для холе- та ергокальциферолу циркулюючого метаболіту вітаміну D-25(OH)D за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі *Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics, Швейцарія)*. Забір венозної крові для аналізу здійснювали натщесерце після нічного сну. Методом твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу (тест *IMMULITE-1000*) у крові вагітних визначали концентрацію ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β на апараті.

Статистичне оброблення отриманих даних виконано з використанням програмного забезпечення *MS Excel* та ресурсу www.socscistatistics.com. Для розра-

хунку достовірності отриманих результатів кількісних показників застосовували непараметричний критерій Манна-Уїтні, оскільки всі дані були з ненормальним розподіленням (після визначення нормальності розподілення даних варіаційних рядів за допомогою критерію Шапіро-Вілка). Для порівняння частоти патологічних станів у групах використовували критерій Фішера, для оцінювання взаємозв'язку показників – коефіцієнт Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віком (відповідно у групах I та II – $28,60 \pm 4,77$ року та $29,2 \pm 4,97$ року; $U_{\text{Mann}} = 1049,5$; $p > 0,05$; $U_{\text{Kruskal}} = 836$) та антропометричними даними ($22,67 \pm 1,11$ кг/м² і $22,44 \pm 1,97$ кг/м², $U_{\text{Mann}} = 874$; $p > 0,05$; $U_{\text{Kruskal}} = 836$) групи у цілому були однорідними.

Клініко-епідеміологічна характеристика груп представлена у табл. 1.

В основній групі було більше першороділей. За частотою медичних абортів, кесаревих розтинів, завмерлих вагітностей, безпліддя у групах достовірних відмінностей не виявлено.

У групі вагітних з ПЕ у цілому кількість жінок з екстрагенітальними захворюваннями була більшою, ніж у групі контролю: зокрема, за частотою захворювань щитоподібної залози (11,48% vs 3,22%), травного тракту (6,56% vs 3,22%), порушення жирового обміну (14,75% vs 3,22%), пролапсу мітрального клапана (6,56% vs

Рівень прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6) і кальциферолу у крові вагітних з преєклампсією та у жінок з фізіологічним перебігом вагітності

Показник	Основна група, n=61	Контрольна група, n=35	Достовірність	
25(ОН)D, нг/мл	23,45 \pm 7,56	44,08 \pm 7,16	Uemp = 146; p<0,01	Uкр = 747
ФНП- α , пг/мл	9,37 \pm 1,6	4,64 \pm 1,66	Uemp = 108; p<0,01	Uкр = 747
ІЛ-1 β , пг/мл	5,40 \pm 1,44	3,53 \pm 1,65	Uemp = 470; p<0,01	Uкр = 747
ІЛ-6, пг/мл	7,98 \pm 2,88	4,52 \pm 1,49	Uemp = 455; p<0,01	Uкр = 747

3,22%) та вегетосудинної дистонії (8,19% тільки в основній групі). Але достовірність відмінностей відзначали при порівнянні частоти гестаційної гіпертензії/преєклампсії в анамнезі, захворювань сечової системи та паритету пологів.

Гестаційний термін завершення вагітності у групах достовірно відрізнявся (35,86 \pm 1,21 тиж vs 39,2 \pm 1,7 тиж відповідно у I та II групах, Uemp = 224; p<0,01). В основній групі до 34 тиж вагітності було розроджено 6 з 61 (9,84%), у 35–36 тиж – 26 з 61 (42,62%) та після 37 тиж – 29 з 61 (47,54%) вагітної. У групі контролю передчасних пологів (раніше 37 тиж) не було.

Під час характеристики артеріального тиску (АТ) у групах виявлено закономірно вищі цифри середніх показників і систолічного (САТ – 146,2 \pm 8,7 mm Hg vs 126,8 \pm 10,05 mm Hg; p<0,05) і діастолічного тиску (ДАТ – 95,3 \pm 5,63 mm Hg vs 76,7 \pm 9,6 mm Hg; p<0,05). Середня величина добової протеїнурії у вагітних з ПЕ становила 1,41 \pm 1,287 г/л (при максимальному показнику 12,5 г), у разовій порції – 0,708 \pm 0,731 г/л. Випадків тяжкої ПЕ діагностовано 4 із 61 (6,56%), у решти 57 жінок (93,44%) ПЕ була помірною.

Під час дослідження рівня деяких маркерів системної запальної відповіді (ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6) у крові жінок виявлене достовірне їхнє збільшення у вагітних із ПЕ порівняно з умовно здоровими вагітними (табл. 2).

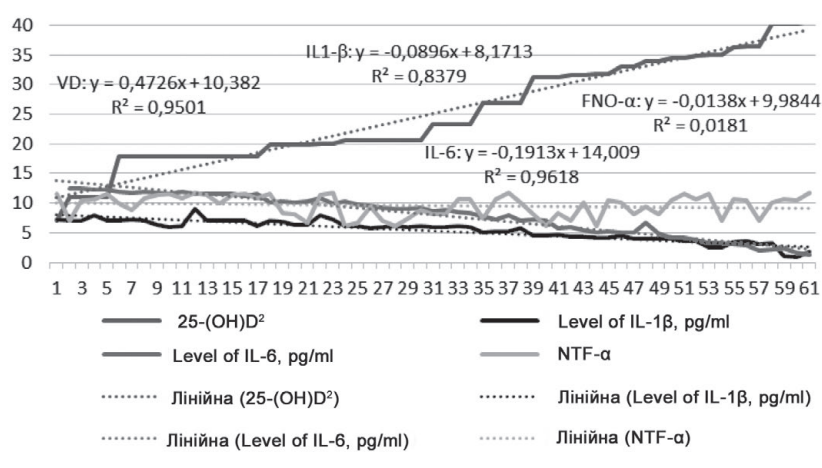
Виявлено достовірну негативну кореляцію між вмістом у крові VD (23,45 \pm 7,56 та 44,08 \pm 7,16 нг/мл), ІЛ-1 β (5,40 \pm 1,44 та 3,53 \pm 1,65 пг/мл) та ІЛ-6 (7,98 \pm 2,88 та 4,52 \pm 1,49 пг/мл) у жінок в обох групах відповідно (рисунок).

Оцінювання асоціації рівнів ФНП- α і VD продемонструвало, що у жінок з фізіологічним перебігом вагітності показник рівня кальцитріолу у крові відповідав референсним значенням і був достовірно асоційований з меншим рівнем ФНП- α (rs = 0,378; p<0,05). У вагітних з ПЕ виявлено достовірно більш високі концентрації ФНП- α порівняно зі здоровими вагітними, але наявна негативна кореляція з рівнем VD не є значущою (9,37 \pm 1,6 vs 4,64 \pm 1,66 нг/мл; rs = -0,18; p>0,05).

Згідно з даними літератури, ПЕ залишається одним із серйозних ускладнень вагітності, негативний

вплив якого на перинатальні наслідки не викликає сумнівів. Мультифакторіальність захворювання зумовлена численними факторами, які можуть справляти певний вплив на розвиток, перебіг та результат захворювання. Материнська генетика, епігенетика, поведінка та навколишнє середовище взаємодіють з плацентарними факторами, що змінюють перебіг вагітності, та у двох жінок – з аналогічними лабораторними даними, етнічним походженням, масою тіла тощо. Можуть бути різні клінічні наслідки та результат вагітності. Різні мікробіоти, особливості харчування, рівні активності та сексуальні практики, термін вагітності можуть визначати шляхи розвитку ПЕ [8].

Порівняльний аналіз обстежуваних груп виявив достовірну різницю у групі жінок із ПЕ і у групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності за паритетом пологів. Про це свідчить також низка даних літератури та клінічних посібників управління цим ускладненням вагітності [9, 10, 11]. Найбільш схильні до ризику реалізації ПЕ першороділлі, і ці самі пацієнтки превалюють у структурі пологів у популяції. Імовірним поясненням даного факту є функціональна незрілість або «нетренованість» адаптаційно-компенсаторних механізмів в органах і системах організму жінки, на яку чекають перші пологи. Зокрема, це може бути і «неповноцінне первинне» ремоделювання спіральних артерій у тому числі, патологія якого розглядається як один із основних механізмів розвитку ПЕ.



Кореляція концентрації VD і маркерів ендотеліальної дисфункції ФНП- α (rs = -0,18; p>0,05), ІЛ-6 (rs = -0,797; p<0,01), ІЛ-1 β (rs = -0,933; p<0,01) у вагітних з ПЕ

Іншими значущими факторами ризику у жінок з ПЕ були гестаційна гіпертензія при попередній вагітності, порушення жирового обміну, захворювання сечової системи, що також узгоджується з даними клінічних рекомендацій [9]. Серед патогенетичних механізмів перерахованої екстрагенітальної патології певна роль приділяється імунній дезадаптації, токсичності ліпопротеїдів низької щільності, синдрому системної запальної відповіді та апоптозу клітин, а також генералізованій ендотеліальній дисфункції. Ймовірно, можна говорити про комбінацію наведених механізмів, дисбаланс про- та антиангіогенних факторів, які у комплексі формують синдром гіперперфузії/ішемії матково-плацентарного кровообігу, що ще більше посилює ендотеліальну дисфункцію та зумовлює реалізацію ПЕ.

Під час оцінювання прогностичних властивостей різних маркерів ПЕ, зокрема ФНП- α та білка, асоційованого з вагітністю, типу А (РАРР-А), К. Sharma та співавторами (2018) продемонстровано, що рівень РАРР-А у сироватці крові ($p < 0,001$) був значно нижчий, а ФНП- α ($p < 0,001$) – підвищений у жінок з гіпертензією порівняно з жінками групи нормотензивного контролю [12].

Порівняльне дослідження рівнів ФНП- α та ІЛ-6 у плазмі вагітних з нормальним АТ і у жінок з ПЕ та зміни їхніх рівнів від допологового до післяпологового періоду, за даними N. Vitoratos та співавторів (2010), встановило їхню кореляцію з регресом ПЕ. При цьому статистично значущі відмінності були виявлені лише у рівнях ФНП- α у групі з ПЕ та у групі контролю перед пологами (0,80 пг/мл проти 0,60 пг/мл). Щодо вмісту ІЛ-6 різниці виявлено не було. Протягом 12–14 тиж зберігалися підвищені значення і ФНП- α , і ІЛ-6 у жінок, які перенесли ПЕ, що, на думку авторів, свідчить про збереження стану підвищеного запального стресу [13].

За даними Ю.К. Джаббарової та співавторів (2019), при вивченні порушень загального та локального цитокінового статусу у вагітних з анемією та ПЕ встановлено, що у цих жінок активується низка прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) та висока їхня концентрація є несприятливим фактором, що відображає активність і тяжкість патологічного процесу. Зокрема, рівень ІЛ-1 β у жінок з ПЕ був вищий за контрольні значення в 1,5 рази ($p < 0,01$) [14]. Автори з урахуванням багатофункціональних особливостей ІЛ-1 β як цитокіну з широким спектром дії, клітинами-мішенями якого є імункомпетентні, ендотеліальні, епітеліальні та інші клітини і який відіграє ключову роль у розвитку та регуляції неспецифічного захисту та специфічного імунітету, а також підвищення рівня ІЛ-6 та інших прозапальних цитокінів у сироватці крові та у децидуальній тканині плаценти щодо контрольних значень у 1,8–2,5 рази ($p < 0,05$) та у 1,5–2,1 рази ($p < 0,05$) відповідно вважають це свідченням імунологічного дисбалансу при ПЕ (див. рисунок).

Отримані дані про негативну достовірну кореляцію зниженого рівня VD у крові вагітних з підвищенням рівнів ІЛ-1 β ($r_s = -0,933$; $p < 0,01$), ІЛ-6 ($r_s = -0,797$; $p < 0,01$) та ФНП- α ($r_s = -0,18$; $p > 0,05$) можуть бути свідченням імуногенних ефектів кальцитріолу та надмірної стимуляції імунної системи у вагітних із ПЕ.

У літературі є відомості про інгібуючий вплив кальцитріолу на Th1-клітинне диференціювання та вироб-

ництво Th1-цитокінів зі зміною балансу Th1/Th2-клітинних відповідей у напрямку Th2-відповіді [15], а при ПЕ, навпаки, спостерігається зміщення Th1/Th2 у бік Th1-лімфоцитів [16]. Під час фізіологічної вагітності у період імплантації домінує імунітет Th1 з його імунозапальними реакціями, і це сприяє інвазії трофобласта. Надалі, після імплантації плаценти, ранній «запальний імунітет» Th1 зміщується у бік протизапальної імунної відповіді Th2, що забезпечує протекторну роль стосовно плода, що розвивається [17].

Допускаємо, що у жінок із групи ризику розвитку ПЕ недостатність VD може бути умовою для імунологічного дисбалансу та зміщення Th1/Th2-парадигми вагітності.

Як було зазначено, особливості життя і харчування, мікронутрієнтний статус жінки репродуктивного віку визнані однією з важливих складових реалізації наявного у жінки певного генетичного потенціалу [8]. Ймовірно, одним з факторів, який міг би зумовити реалізацію факторів ризику розвитку ПЕ у жінок основної групи, є некоригована недостатність VD. Виявлений кореляційний взаємозв'язок між вітаміном D-статусом вагітних, факторами ризику розвитку ПЕ і такими маркерами ендотеліальної дисфункції з антиангіогенними та прозапальними, як ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6, є певним свідченням участі холекальциферолу у патогенезі розвитку ПЕ. Дані літератури про «самостійні» плейотропні ефекти VD також дозволяють говорити про його значення у формуванні ендотеліальної дисфункції при ПЕ.

Ураховуючи наявність рецепторів VD у яєчниках, матці, трофобласті, плаценті, мабуть, можна припустити, що за його дефіциту патологічна імплантація та інвазія трофобласта, неповноцінне ремоделювання спіральних артерій з подальшим порушенням перфузійних властивостей плаценти, скоріш за все, є пусковим механізмом у формуванні первинної плацентарної недостатності. Надалі плацентарна ішемія та системна ендотеліальна дисфункція призводять до мультисистемних порушень з розвитком ПЕ [18, 19, 20, 21, 22].

ВИСНОВКИ

Отже, отримані дані про наявність недостатності вітаміну D у вагітних з преєклампсією (ПЕ) та дисбаланс цитокінового статусу на системному рівні дозволяють зробити деякі висновки.

Недостатність вітаміну D у крові вагітних із ПЕ є ймовірно однією з умов для реалізації існуючих у жінки факторів ризику розвитку ПЕ безпосередньо у захворювання. На тлі недостатності VD, з одного боку, вже на етапі імплантації спостерігається порушення інвазії трофобласта з подальшим неповноцінним ремоделюванням спіральних артерій.

З іншого боку, дефіцит кальцитріолу спричинює формування патологічної імунної відповіді організму матері у формі активації та збереження прозапального цитокінового профілю, який може відігравати базову роль у патогенезі індукованої вагітністю ПЕ.

Проведене дослідження цікавить з погляду пошуку методів прогнозування розвитку ПЕ та можливості «курабельності» модифікованих факторів ризику реалізації даного ускладнення вагітності, що цілком закономірно може сприяти поліпшенню перинатальних результатів.

Відомості про автора

Кузьмин Наталія Василівна – Кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №5», 65009, м. Одеса, вул. Маршала Говорова, 28; тел.: (097) 686-82-36. *E-mail: tata_od_us@ukr.net*

ORCID: Natasha Kuzmyn: <https://orcid.org/0000-0003-1979-523X>

Information about the author

Kuzmin Natalya V. – Department of Obstetrics and Gynecology Odessa National Medical University, Municipal non-profit enterprise «Maternity hospital №5», 65009, Odessa, 28 Marshal Govorov Str.; tel.: (097) 686-82-36. *E-mail: tata_od_us@ukr.net*

ORCID: Natasha Kuzmyn: <https://orcid.org/0000-0003-1979-523X>

Сведения об авторе

Кузьмин Наталія Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии Одесского национального медицинского университета; коммунальное некоммерческое предприятие «Роддом № 5», 65009, г. Одесса, ул. Маршала Говорова, 28; тел.: (097) 686-82-36. *E-mail: tata_od_us@ukr.net*

ORCID: Natasha Kuzmyn: <https://orcid.org/0000-0003-1979-523X>

ПОСИЛАННЯ

- Black KD, Horowitz JA. Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review. *Nurs Res.* 2018;67(3):242-51. doi: 10.1097/NNR.000000000000285.
- Ahmed AM, Alqosaibi IA, Mohamed MA, Soliman MG. Evaluation of Some Cytokines and Gene Expressions in Preeclampsia. *Pak J Biol Sci.* 2019;22(3):148-53. doi: 10.3923/pjbs.2019.148.153.
- Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutr.* 2020;12(2):575. doi: 10.3390/nu12020575.
- Pigarova EA, Petrushkina AA. Neklasicheskie efekty vitamina D. Osteoporoz i osteopatii. 2017;20(3):90-101. doi: 10.14341/osteop2017390-101.
- Mundim GJ, Paschoini MC, Araujo JE, Da Silva CF, Rodrigues JV. Assessment of angiogenesis modulators in pregnant women with pre-eclampsia: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(2):369-75. doi: 10.1007/s00404-015-3823-x.
- Chen SF. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 decreased ICAM-1 and ELAM-1 expressions on pulmonary microvascular endothelial cells and neutrophil activation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995;52(1):67-70. doi: 10.1016/0960-0760(94)00153-d.
- Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Lim HJ, et al. Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2004;19(5):688-92. doi: 10.3346/jkms.2004.19.5.688.
- Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension.* 2021;77(5):1430-41. doi: 10.1161/Hypertension.
- Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology.* 2020;135(6):e237-e60. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891
- Ryabova ES, Badalova LM. Oso-bennosti techeniya beremennosti u pervorodyaschih s preeklampsiey. *Vestnik novyih med tehnol, elektron zhurn.* 2017;(10):80-6. doi: 10.12737/25071.
- Manasova GS, Zelinskiy AA, Didenkul NV, Kuzmin NV, Derishov SV. O voz-mozhnyih mekhanizmah viyaniya kaltsitri-ola na razvitie preeklampsii beremennyih. *Vrachebnoe delo.* 2019;(1-2):53-62. doi: 10.31640/JVD.1-2.2019(8).
- Sharma K, Singh R, Kumar M, Gupta U, Rohil V, Bhattacharjee J. First-trimester inflammatory markers for risk evaluation of pregnancy hypertension. *J Obstet Gynaecol India.* 2018;68(1):27-32. doi: 10.1007/s13224-017-0988-1.
- Vitoratos N, Economou E, Iavazzo C, Panoulis K, Creatsas G. Maternal Serum Levels of TNF-Alpha and IL-6 Long after Delivery in Preeclamptic and Normotensive Pregnant Women. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:908649:6. doi: 10.1155/2010/908649.
- Dzhabbarova YuK, Ismoilova ShT, Musahodzhaeva DA. Znachenie tsitokinov v patogeneze preeklampsii u beremennyih s zhelezodefitsitnoy anemiei. *Zhurn akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2019;68(5):37-44. doi: 10.17816/JOWD68537-44.
- Snopov S.A. Mekhanizmy deystviya vitamina D na immunnuyu sistemu. *Med immunol.* 2014;16(6):499-530. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-499-530.
- Sokolov DI. Immunologicheskie mekhanizmy kontrolya apoptoza pri razvitii platsenty. *Med Immunol.* 2008;10(2-3):125-38.
- Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J, Helper T. (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol.* 2020;11:2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025.
- Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation.* 2014;21(1):4-14.
- La Marca B, Amaral LM, Harmon AC, Cornelius DC, Faulkner JL, Cunningham MW. Placental Ischemia and Resultant Phenotype in Animal Models of Preeclampsia. *Jr Curr Hypertens Rep.* 2016;18(5):38. doi: 10.1007/s11906-016-0633-x.
- Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, Diaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutr.* 2015;(7):443-80. doi: 10.3390/nu7010443.
- Ullah MI, Koch CA, Tamanna S, Rouf S, Shamsuddin L. Vitamin D Deficiency and the Risk of Preeclampsia and Eclampsia in Bangladesh. *Horm Metab Res.* 2013;45(09):682-7. doi: 10.1055/s-0033-1345199.
- Wei SQ. Vitamin D and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(6):438-47. doi: 10.1097/GCO.000000000000117.

Стаття надійшла до редакції 02.11.2021. – Дата першого рішення 05.11.2021. – Стаття подана до друку 13.12.2021