

©М. О. Щербина, Л. В. Потапова, О. П. Ліпко, І. М. Щербина, О. В. Мерцалова
Харківський національний медичний університет

БІОРЕГУЛЯТОРНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Мета дослідження – аналіз потенційної кореляції між рівнем гормону релаксину в сироватці крові матері та підвищеним ризиком передчасних пологів, а також дослідження ролі цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у розвитку зазначеної патології.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 75 вагітних, яких було розділено на 3 клінічні групи. Основну групу склали 30 жінок із передчасними пологами в термін 35–37 тижнів. Групу порівняння склали 35 вагітних із фізіологічним перебігом першого періоду пологів. Контрольну групу склали жінки з фізіологічним перебігом III триместру вагітності. Всім вагітним проводили збір анамнезу, повне клініко-лабораторне обстеження, імунологічні дослідження та дослідження рівня релаксину проводили методом імуноферментного аналізу. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програми «STATISTICA-6».

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено достовірне підвищення вмісту релаксину у вагітних із передчасними пологами ($p < 0,05$) та значне збільшення рівня ІЛ-6 у вагітних із передчасними пологами та особливо при фізіологічних термінових пологах. Визначено важливу біологічну роль досліджених молекулярно-біологічних показників у складному патогенетичному механізмі настання пологів.

Висновки. Процеси настання передчасних пологів асоційовані із наростанням концентрації релаксину та прозапальних міокінів, зокрема ІЛ-6. Досліджені фактори можуть стати надійними імунобіологічними маркерами предикторів настання передчасних пологів.

Ключові слова: передчасні пологи; релаксин; інтерлейкін-6.

BIOREGULATORY AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF PREMATURE LABOR

The aim of the study – to analyze the potential correlation between the level of the hormone relaxin in the mother's serum and the increased risk of preterm birth, as well as to study the role of cytokines, including interleukin-6 (IL-6) in the development of this pathology.

Materials and Methods. A survey of 75 pregnant women was carried out, who were divided into 3 clinical groups. The main group consisted of 30 women with preterm labor at 35–37 weeks. The comparison group consisted of 35 pregnant women with the physiological course of the first stage of labor. The control group consisted of women with the physiological course of the third trimester of pregnancy. All pregnant women underwent anamnesis collection, complete clinical and laboratory examination, immunological studies, and studies of the level of relaxin were carried out by the method of enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical processing of the obtained results was carried out on a personal computer using the STATISTICA-6 program.

Results and Discussion. A significant increase in the content of relaxin in pregnant women with preterm labor ($p < 0.05$) and a significant increase in the level of IL-6 in pregnant women with preterm labor and especially in physiological term labor were found. The important biological role of the studied molecular biological parameters in the complex pathogenetic mechanism of the onset of labor has been determined.

Conclusions. The onset of preterm labor associated with an increase in the concentration of relaxin and pro-inflammatory myokines, in particular IL-6. The investigated factors can become reliable immunobiological markers of predictors of preterm labor.

Key words: premature birth; relaxin; interleukin-6.

ВСТУП. За оцінками ВООЗ, 15 мільйонів дітей щорічно народжуються передчасно (до повних 37 тижнів вагітності), і це число зростає. У 184 країнах показники передчасних пологів варіюють від 5 до 18 % від числа народжених дітей, а ускладнення в результаті передчасних пологів є основною причиною смерті дітей у віці до п'яти років [1, 2]. Незважаючи на значну кількість досліджень, причини передчасних пологів маловідомі і становлять першорядний науковий інтерес. Механізми і біологічні шляхи, залучені в індукцію як нормальних, так і передчасних пологів, залишаються не з'ясованими до кінця, незважаючи на те, які численні біохімічні компоненти ініціації родового процесу, що володіють багатофункціональними, в тому числі й ендокринними впливами, широко вивчаються. На сучасному етапі досить чітко встановлено, що пологи є результатом складних взаємодій між факторами матері

та плода, які сприяють дозріванню шийки матки і скороченню міометрія. Зрозуміло, що розширення наших знань про складні шляхи настання пологів значно полегшить розробку ефективних терапевтичних методів для запобігання передчасними пологами [3, 4].

Протягом останнього десятиліття кілька наукових досліджень були спрямовані на аналіз потенційної кореляції між рівнем релаксину в сироватці крові матері та підвищеним ризиком передчасних пологів. Релаксин – це поліпептидний гормон із системною і аутокринно-паракринною активністю на кордоні між матір'ю та плодом, належить до сімейства IGF (інсуліноподібний фактор росту), має молекулярну масу 5–6 кДа, кодується двома неалельними генами на хромосомі 9. Релаксин виробляється жовтим тілом яєчника, залишається життєздатним та ендокринологічно функціональним протягом всього

терміну вагітності. Найбільша концентрація релаксину визначається в першому триместрі (8–12 тижнів вагітності) потім вона знижується приблизно на 20 % і підтримується на постійному рівні [5, 6].

Відомо, що релаксин є плейотропним гормоном і впливає на багато органів та систем. Сигнальний механізм дії цього гормону здійснюється через аденілатциклазну систему у відповідь на активацію власних рецепторів [7]. Важливими фізіологічними функціями релаксину є забезпечення регуляції репродуктивної системи, вплив на процеси імплантації, зміни сполучної тканини, передпологову модифікацію пологового тракту та тонус міометрія [8], ці функції підкреслюють значення релаксину для материнської акомодатії під час вагітності та пологів. Як показали експериментальні дослідження, вплив релаксину на імплантацію здійснюється за рахунок стимуляції біохімічних процесів децидуалізації ендометрія і посилення ангиогенезу [9], на пізніх етапах гестації релаксин сприяє дозріванню шийки матки шляхом впливу на процеси деградації і ремоделювання колагену через стимуляцію матричних металопротеїназ [10, 11].

Останнім часом у літературі висловлюють припущення щодо негативного впливу відхилення концентрації релаксину на перебіг вагітності та пологів, зокрема відзначено збільшення частоти передчасних пологів (ПП) у вагітних із вищим рівнем релаксину [12, 13]. Вивчені результати спектра біологічних впливів релаксину дозволяють небезпідставно вважати існування патогенетичної основи для реалізації релаксин-індукованих передчасних пологів, хоча потенційна роль релаксину як етіологічного фактора даної патології залишається поки суперечливою [14, 15].

Слід зазначити, що літературні дані не залишають сумнівів, що передчасні пологи – це наслідок багатьох причин, які призводять до несвоєчасного настання пологової діяльності; регулювання цих процесів, безумовно, є результатом комплексної дії різних біологічних компонентів, при цьому імунологічні механізми настання передчасних пологів є багато в чому провідними. Цікавим є дослідження ролі цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у розвитку зазначеної патології, що пов'язано з його прозапальною активністю і значущою роллю в метаболізмі й забезпеченні енергетичних ресурсів скорочення міометрія. Це дозволяє припустити, що вивчення рівня інтерлейкіну-6, як важливого міокіну дозволить дослідити зв'язок між скороченням міометрія при фізіологічних і передчасних пологах [16, 17].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення прогностичної можливості релаксину і цитокінів (ІЛ-6) у розвитку фізіологічних та передчасних пологів шляхом визначення значення сироваткових рівнів досліджуваних параметрів упатогенетичному механізмі настання пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено обстеження 75 вагітних, які були поділені на 3 клінічні групи. Основну групу склали 30 жінок із передчасними пологами у термін

35–37 тижнів. Групу порівняння склали 35 вагітних із фізіологічним перебігом першого періоду пологів (середній час тривалості переймів (3,32±0,5) год). Контрольну групу склали жінки із фізіологічним перебігом III триместру вагітності. У дослідження включали пацієток у віці від 18 до 35 років із першою одноплідною вагітністю, у дослідження не включали жінок із повторною вагітністю, багатопліддям, природженими вадами у плода, декомпенсованими формами екстрагенітальної патології, а також вагітних після програми ДРТ.

Всім вагітним проводили збір анамнезу, повне клініко-лабораторне обстеження, регламентоване наказом МОЗ України № 417 від 15.07.2011, вивчення стану внутрішньоутробного плода з використанням ультразвукового дослідження та кардіотокографії.

Імунологічні дослідження проводили одноразово при госпіталізації в стаціонар. Сироваткову концентрацію ІЛ-6 визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів (ЗАТ «Вектор Бест» Росія), рівень релаксину – імуноферментним методом із використанням набору Human RLN2 ELISA (Elabsience США).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програми «STATISTICA-6». Достовірність відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента. Між отриманими показниками визначали r-коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Відмінності вважали достовірними при рівні значимості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Аналіз клінічних параметрів у вагітних, включених у дослідження, показав, що всі пацієнтки порівнянні за віком, гінекологічним та соматичним статусом, особливостями статевої та менструальної функцій ($p > 0,05$). В анамнезі у вагітних основної групи виявлено вищий відсоток гінекологічних захворювань, серед яких переважали запальні захворювання жіночих статевих органів (57 і 24,8 % в основній та контрольній групах відповідно ($p < 0,05$)), найчастіше відзначено екстрагенітальну патологію в основній групі: захворювання сечовидільної системи, патологію щитоподібної залози (47,5 і 33,7 % порівняно з контролем: 21,3 і 17,5 % відповідно, ($p < 0,05$)).

Рівень релаксину в сироватці крові вагітних основної групи (табл. 1) склав (323,52±14,7) пг/мл, у групі порівняння – (269,6±24,8) пг/мл, у контрольній групі – (189,7±34,6) пг/мл, що свідчить про достовірне підвищення вмісту релаксину у вагітних із передчасними пологами ($p < 0,05$), при цьому відзначено високі кореляційні зв'язки між ступенем підвищення рівня релаксину та ймовірністю настання ПП.

Дані аналізу вмісту ІЛ-6 (табл. 1) показують значне збільшення рівня даного цитокіну у вагітних із передчасними пологами, особливо при фізіологічних термінових пологах у групі порівняння (63,4 пг/мл і (79,8±4,13) пг/мл

Таблиця 1. Вміст релаксину й інтерлейкіну-6 у сироватці крові вагітних обстежених груп

Показники, пг/мл	Основна група	Група порівняння	Контрольна група
Релаксин	323,52±14,7*	269,6±24,8*	189,7±34,6
ІЛ-6	63,4±4,13*	79,8±4,13	20,5±1,8

Примітка. * – $p < 0,05$ статистично значущі відмінності між показниками порівняно з контрольною групою.

порівняно з контролем ($20,5 \pm 1,8$) пг/мл, ($p < 0,05$). Спостережено значне достовірне підвищення рівня ІЛ-6 у групі порівняння, що узгоджується з літературними даними і вказує на можливу участь інтенсивного скорочення міометрія в синтезі і продукції ІЛ-6 [18, 19].

Отримані дані дозволяють встановити важливу біологічну роль досліджених молекулярно-біологічних показників у складному патогенетичному механізмі настання пологів. Мабуть, значне підвищення сироваткових концентрацій ІЛ-6 разом із гіперрелаксинемією, яка реалізується шляхом прямої стимуляції матричних металопротеїназ, що беруть участь в деградації колагену I типу, мають унікальне значення для дозрівання шийки матки. З огляду на дані про можливий вплив релаксину на матку, що включає збільшення кількості артеріол ендометрія, лейкоцитів, макрофагів і нейтрофілів [8], значне підвищення сироваткових концентрацій ІЛ-6 пов'язано з множинним вивільненням прозапальних цитокінів із вищезазначених клітин. Таким чином можна припустити, що вивчені показники вносять істотний внесок як у повноцінні фізіологічні термінові пологи, так і асоціюються з підвищеним ризиком ПП і свідчать про активацію імунної системи як позитивного регулятора виникнення пологового процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. World Health Organization. Preterm birth. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Skripnichenko Iu. P. Statistics of the preterm births / Iu. P. Skripnichenko, I. I. Baranov, Z. Z. Tokova // Russian Journal of Human Reproduction. – 2014. – 4. – P. 11–14.
3. Венцівський Б. М. Ранні втрати вагітності – нове розуміння гормональних порушень / Б. М. Венцівський, В. В. Камінський, Т. Ф. Татарчук [та ін.] // Здоров'я України. – 2006. – № 8. – С. 20–25.
4. Endocrine, paracrine, and autocrine placental mediators in labor / Z. Iliodromiti, N. Antonakopoulos, S. Sifakis [et al.] // Hormones (Athens). – 2012. – 11. – P. 397–409.
5. Human decidua relaxin and preterm birth / G. D. Bryant-Greenwood, S. Y. Yamamoto, K. M. Lowndes [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. – 2005. – Vol. 1041. – P. 338–344.
6. Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes / F. G. Rocha, T. P. Slavin, D. Li [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 209. – P. e1–8.
7. Об участии аденилатциклазного сигнального механизма в расслабляющем действии релаксина и инсулина на мышцы матки и трахеи крысы и на миометрий человека / А. Н. Федин, О. В. Чистякова, А. О. Шпаков [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2011. – 7. С. 863–871.
8. Relaxin regulation of endometrial function in the rhesus monkey / L. T. Goldsmith, G. Weiss, S. Palejwala [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004. – Vol. 101. – P. 4685–4689.
9. Relaxin levels in ante-natal patients following *in vitro* fertilization / R. J. Bell, B. Sutton, L. W. Eddie [et al.] // Fertil. Steril. – 1989. – Vol. 52 (1). – P. 85–87. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)60794-X
10. Shpakov A. O. Structural-functional organization of polypeptide hormones receptors containing LRR-repeats and their interaction with heterotrimeric G proteins / A. O. Shpakov // Cell Tissue Biol. – 2009. – Vol. 51 (8). – P. 637–649.
11. The Intra-cellular effect of relaxin on female anterior cruciate ligament cells / J. A. Konopka, M. R. DeBaun, W. Chang, J. L. Drago // Am. J. Sports Med. – 2016. – Vol. 44 (9). – P. 2384–2392. DOI: 10.1177/0363546516646374.
12. MacLennan A. H. Serum relaxin in pregnancy / A. H. MacLennan, R. Nicolson, R. C. Green // Lancet. – 1986. – Vol. 2 (8501). – P. 241–243.
13. Association between raised serum relaxin levels during the eighteenth gestational week and very preterm delivery / I. Vogel, J. D. Salvig, N. J. Secher, N. Uldbjerg // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 184 (3). – P. 390 N.393.
14. Kosiyakova O. V. Prognosticheskie vozmozhnosti relaxina kak markera prezhdvremennykh rodov / O. V. Kosiyakova, O. N. Bepalova // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. – 2018. – 67 (2). – P. 16–25.
15. Prediction of preterm delivery using changes in serum relaxin in low risk pregnancies / I. Vogel, P. Thorsen, H. H. Hundborg, N. Uldbjerg // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2006. – Vol. 128 (1–2). – P. 113–118.
16. Targetin interleukin receptor inhibits preterm delivery induced by inflammation / A. Wakabayashi, K. Sowada, M. Nokayama [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 9 (11). – P. 718 M 726
17. Shcherbakov V. I. Preterm delivery and new strategies of their correction / V. I. Shcherbakov, L. I. Eremeeva // Siberian Scientific Medical Journal. – 2008. – Vol. 28 (3). – P. 38–44.
18. Cytokines, prostaglandins and parturition – a review / J. A. Keelan, M. Blumenstein, R. J. Helliwell [et al.] // Placenta. – 2003. – Vol. 24. – P. 33–46
19. The role of chemokine in term and premature rupture of fetal membranes: a review / N. Gomez-Lopez, E. Laresgoiti-Servitje, D. M. Olson [et al.] // Biol. Reprod. – 2010. – Vol. 82 (5). – P. 809–814.

REFERENCES

1. World Health Organization. Preterm birth. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Skripnichenko, Iu.P., Barano, I.I., & Tokova, Z. Z. (2014). Statistics of the preterm births. *Russian Journal of Human Reproduction*, 4, 11-14 [in Russian].
3. Ventskovskii, B.M., Kaminskii, V.V., & Tatarchuk, T.F. [et al.] (2006). Rannie poteri beremennosti – novoe ponimanie gormonalnykh narusheniy [Early pregnancy loss – a new understanding of hormonal disorders]. *Zdorovya Ukraini – Health of Ukraine*, 8, 20-25 [in Ukrainian].
4. Iliodromiti, Z., & Antonakopoulos, N., & Sifakis, S. (2012). Endocrine, paracrine, and autocrine placental mediators in labor. *Hormones (Athens)*, 11, 397-409.
5. Bryant-Greenwood, G.D., Yamamoto S.Y., & Lowndes, K.M. (2005). Human decidual relaxin and preterm birth. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1041, 338-344.
6. Rocha, F.G., & Slavin, T.P., & Li, D. (2013). Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 209, 258.
7. Fedin, A.N., & Chistiakova, O.V., & Shpakov, A.O. (2011). Ob uchastii adenilattsiklaznogo signalnogo mekhanizma v rasslabliaiushchem deystvii relaksina i insulina na myshtsy matki i trakhey krysy i na miometrii cheloveka [On the participation of the adenylate cyclase signaling mechanism in the relaxing effect of relaxin and insulin on the muscles of the uterus and rat trachea and on the human myometrium]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova – Russian Journal of Physiology named after I. M. Sechenov*, 7, 863-871 [in Russian].
8. Goldsmith, L.T, Weiss, G., & Palejwala, S. (2004). Relaxin regulation of endometrial function in the rhesus monkey. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 4685-4689.
9. Bell, R.J., Sutton, B., & Eddie, L.W. (1989). Relaxin levels in ante-natal patients following *in vitro* fertilization. *Fertil. Steril.*, 52 (1), 85-87.
10. Shpakov, A.O. (2009). Structural-functional organization of polypeptide hormones receptors containing LRR-repeats and their interaction with heterotrimeric G proteins. *Cell Tissue Boil*, 51 (8), 637-649.
11. Konopka, J.A., DeBaun, M.R., Chang, W., & Drago, J.L. (2016). The intra-cellular effect of relaxin on female anterior cruciate ligament cells. *Am. J. Sports Med.*, 44, 2384-2392.
12. MacLennan, A.H., Nicolson, R., & Green, R.C. (1986). Serum relaxin in pregnancy *Lancet*, 2 (8501), 241-243.
13. Vogel, I., Salvig, J.D., Secher, N.J., & Uldbjerg, N. (2001). Association between raised serum relaxin levels during the eighteenth gestational week and very preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 184 (3), 390-393.
14. Kosyakova, O.V., & Bepalova, O.N. (2018). Prognostic possibilities of relaxin as a marker of preterm birth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 67 (2), 16-25.
15. Vogel, I., Thorsen, P., Hundborg, H.H., & Uldbjerg, N. (2006). Prediction of preterm delivery using changes in serum relaxin in low risk pregnancies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 128, 113-118.
16. Wakabayashi, A., Sowada, K., Nokayama, M., Toda, A., Kimoto, A., & Mabushi, S. et al. (2013). Targetin interleukin receptor inhibits preterm delivery induced by inflammation. *Mol. Hum. Reprod.*, 9 (11), 718-726.
17. Shcherbakov, V.I., & Ereemeeva, L.I. (2008). Preterm delivery and new strategies of their correction. *Siberian scientific medical journal*, 28 (3), 38-44.
18. Keelan, J.A., Blumenstein, M., Helliwell, R.J. (2003). Cytokines, prostaglandins and parturition – a review. *Placenta*, 24, 33-46.
19. Gomez-Lopez, N., Laresgoiti-Servitje, E., Olson, D.M., Estrada-Gutierrez, G., & Vadillo-Ortega, F. (2010). The role of chemokine in term and premature rupture of fetal membranes: a review. *Biol. Reprod.*, 82 (5), 809-814.

Отримано 23.12.2021

Прийнято до друку 24.12.2021

Електронна адреса для листування: mo.shcherbina@kpmu.edu.ua