



КЛИГУНЕНКО О.М.¹, СЕДІНКІН В.А.¹,
КРАВЕЦЬ О.В.¹, МАРЗАН О.О.²

ВПЛИВ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ НА РОЗВИТОК ВАГІТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

¹ Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

² Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова, Дніпро, Україна

Резюме

Преєклампсія досі залишається однією з основних причин акушерсько-перинатальних ускладнень. Частота преєклампсії в структурі ускладнень вагітності коливається від 6 % до 12 % у здорових вагітних та від 20 % до 40 % у вагітних з екстрагенітальною патологією. Зростає інтерес до дослідження точного патофізіологічного механізму процесу преєклампсії, оскільки це може ідентифікувати нові потенційні скринінгові біомаркери. Зокрема, є докази того, що запальні механізми є ключовим зв'язком між ішемією плаценти та ендотеліальною дисфункцією. Було висунуто гіпотезу, що порушені регуляторні системи не в змозі регулювати вирішення шляхів запалення, сприяючи перебільшеній імунній відповіді. Вагітність доцільно називати унікальним імунним станом, який модулюється, але не пригнічується. Модуляція імунної системи призводить до диференційованих реакцій залежно від стадії вагітності. Кожна стадія вагітності характеризується унікальним запальним станом. Перший та третій триместри є прозапальними, тоді як другий триместр являє собою протизапальну фазу.

Прозапальні медіатори, такі як IL-6, прямо та опосередковано через ФНП- α , брадикінін, тромбін викликають деградацію ендотеліального глікокаліксу, що обумовлює підвищення проникності судинної стінки з прогресуванням капілярного витоку в інтерстиціальний простір. Запальне пошкодження глікокаліксу, що виникає під час преєклампсії, збільшує міжклітинну проникність, пов'язану з витіканням рідини та альбуміну в інтерстиціальний простір. Внаслідок пошкодження ендотелію виникає збільшення об'єму позаклітинної рідини, що проявляється у жінок з тяжкою преєклампсією у вигляді набряку з патологічною затримкою рідини. Запалення безпосередньо впливає на мембрани клітин, збільшуючи проникність для натрію, інших іонів, а потім і води, яка проникає в клітину внаслідок осмосу. Це призводить до внутрішньоклітинного набряку, який зустрічається в запалених тканинах.

Потрібні подальші дослідження для уточнення ролі медіаторів запалення у прогнозуванні ризику розвитку преєклампсії. Подальше вивчення проблеми дозволить виявити потенційні мішені для лікування, перш за все, пов'язані з пригніченням запальних процесів та із запобіганням пошкодження ендотеліального глікокаліксу.

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, запалення, запальна відповідь, медіатори запалення, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини.

Для кореспонденції: КЛИГУНЕНКО ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, д. мед. н., професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна, e-mail: klygunenko@gmail.com, контактний тел.: 380503614279

ВСТУП

Не зважаючи на досягнення сучасної медицини, прееклампсія досі залишається однією з основних причин акушерсько-перинатальних втрат. Частота прееклампсії в структурі ускладнень вагітності коливається від 6 % до 12 % у здорових вагітних та від 20 % до 40 % у вагітних з екстрагенітальною патологією [1, 2]. У світовій структурі причин материнської смертності прееклампсія стабільно посідає 3 місце після кровотеч і сепсису останні 10 років [3, 4].

Зростає інтерес до виявлення якомога точного патофізіологічного механізму розвитку прееклампсії, оскільки саме це дозволить ідентифікувати нові потенційні скринінгові біомаркери. Зокрема, є докази того, що запальні механізми є ключовим зв'язком між ішемією плаценти та ендотеліальною дисфункцією. Було висунуто гіпотезу, що порушення регуляторних механізмів розвитку запалення сприяють перебільшеній імунній відповіді та формують прееклампсію [5].

Докази отримання інформації. Пошук літературних джерел проводився з використанням бази даних MEDLINE (2004–2023) разом зі списком посилань на знайдені статті. Стратегія пошуку включала терміни: «вагітність, інтерлейкін, фактор некрозу пухлини, запалення, прееклампсія». Були включені всі види досліджень, окрім звітів про випадки та серії випадків. Відібрано обсерваційні дослідження (як проспективні, так і ретроспективні), які повідомляли про значення інтерлейкінів у вагітних жінок із прееклампсією та у здорових. Дослідження на тваринах про роль інтерлейкінів у прееклампсії, а також дослідження, що вивчають вплив поліморфізму інтерлейкінів, також вважалися прийнятними. Крім того, метааналізи, що об'єднують результати досліджень та оцінюють рівні інтерлейкінів, були включені в цей огляд. Будь-які розбіжності щодо методології та дослідження літератури були вирішені шляхом консенсусу між усіма авторами.

Медіатори запалення при неускладненій вагітності. Вагітність є найважливішим періодом для збереження виду, тому організму принципово необхідно посилити всі засоби захисту матері та потомства. Імунна система є однією з найважливіших систем, що захищає матір від навколишнього середовища та запобігає пошкодженню плоду [6, 7]. Тому вагітність доцільно вважати унікальним імунним станом, який модулюється, але не пригнічується [8]. Модуляція імунної системи призводить до диференційованих реакцій, залежних від стадії вагітності. Кожна стадія вагітності характеризується унікальним запальним станом (табл. 1). Перший та третій триместри [9] є прозапальними (ТН1), тоді як другий триместр являє собою проти-запальну фазу (ТН2).

Імплантація, плацентація, а також перший і початок другого триместру вагітності нагадують «відкриту рану», яка формує сильну запальну реакцію. Під час цієї першої стадії бластоциста повинна прорвати епітеліальну оболонку матки, щоб імплантуватися [10]. Запальне середовище необхідне для забезпечення адекватного відновлення епітелію матки та видалення «клітинного сміття» [9, 11]. Тіло вагітної намагається адаптуватися до присутності плоду. Тобто перший триместр вагітності є прозапальною фазою імунної відповіді.

Друга, протизапальна фаза вагітності – це період швидкого росту і розвитку плоду. Переважаючою імунологічною ознакою цього періоду є індукція протизапального стану [11].

Нарешті, під час останнього триместру вагітності плід завершує свій розвиток. Матері необхідно народжувати дитину, а цього можна досягти тільки шляхом відновлення запалення. Пологи характеризуються надходженням імунних клітин у міометрій з метою формування рецидиву запального процесу [12, 13]. Це прозапальне середовище сприяє скороченню матки, вигнанню дитини та відторгненню плаценти. Тобто вагітність, залежно від стадії є комбінацією прозапального та протиза-

Таблиця 1. Модулятори про- та протизапальної стадій (імунних фаз) при неускладненій вагітності [7].

Триместр вагітності	1 триместр	2 триместр	3 триместр
Імунна фаза	Прозапальна	Протизапальна	Прозапальна
Медіатори запалення	↑ NFκB (ядерний фактор каппа-легкий ланцюг-енхансер активованих В-клітин)	↑ Прогестерон, ↑ Естрадіол, ↑ NFκB1A (інгібітор NFκB альфа), ↓ NFκB, ↓ Інтерлейкін 2, ↓ Інтерлейкін 4, ↓ IFNγ (інтерферон гамма)	↑ NFκB

пального станів [14]. Саме тому правильний баланс між про- та протизапальними реакціями є основою для нормальної течії вагітності, а цитокіни є сигнальними білками, що керують біологічними процесами під час вагітності, від імплантації до пологів. Так, інтерферон-гамма (IFN- γ) є прозапальним цитокіном, який виділяється імунними клітинами, включає природні кілери (NK) і Th1-клітини, як частину імунної відповіді на молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням (DAMP) та патогенно-асоційовані молекулярні структури (PAMP) [15]. IFN- γ є ключовим медіатором відповіді на вірусні збудники та пухлини [16, 17]. На інтерфейсі мати-плід IFN- γ сприяє виникненню та підтримці успішної вагітності, бо опосередковує ремоделювання судин ендометрію та ангиогенез [18]. В одному із досліджень спостерігалось значне підвищення середньої концентрації IFN- γ між першим, другим і третім триместрами при нормальному розвитку вагітності (91,05 пг/мл, 124,50 пг/мл і 131,05 пг/мл, відповідно) [19]. В інших дослідженнях повідомлялося про значно нижчі концентрації IFN- γ у третьому триместрі порівняно з першим [20, 21] або другим [22] триместрами. Низка досліджень показала наявність вищих концентрацій IFN- γ у третьому триместрі проти другого [23]. Проте учасники дослідження мали надмірну вагу або ожиріння [22], що могло вплинути на результати. Адаже доведено, що ожиріння підвищує концентрації цитокінів, включаючи IFN- γ [23, 24, 25]. Проте нещодавнє дослідження [26] не виявило суттєвих змін у концентраціях IFN- γ в сироватці крові матері на 10, 12, 19 і 24 тижні.

Фактор некрозу пухлини (TNF)- α є прозапальним цитокіном, який кодується в хромосомі 6 і діє через рецептори TNF (TNFR1 і TNFR2), які експресуються більшістю клітин імунної системи [27]. Окрім своєї ключової ролі в запальних реакціях на інфекцію [28], TNF- α є важливим регулятором нормальної функції клітин, впливаючи на життєво важливі біологічні процеси: клітинна проліферація, апоптоз і виробництво інших цитокінів, таких як IL-6. Апоптоз є критичним для регуляції виживання клітин трофобласту плаценти під час нормальної вагітності [29, 30]. При нормальній течії вагітності концентрації TNF- α в сироватці крові матері є значно вищими у другому та третьому триместрах порівняно з першим [31]. Так дослідження [19] виявило, що середні концентрації TNF- α значно підвищувалися між першим, другим і третім триместрам здорової вагітності (108,00 пг/мл, 153,01 пг/мл і 172,89 пг/мл відповідно). Також спостерігали значно вищі концентрації TNF- α у третьому триместрі порівняно з ранньою вагітністю [32]. Повідомлялося про значне підвищення концентрації TNF- α в сироватці крові ма-

тері між першим і другим [33, 34], і другим і третім триместрами [35]. Або про значне зниження концентрації TNF- α в сироватці крові матері між першим і третім триместрами [20, 21]. Також є роботи, які не виявили змін у TNF- α у різні терміни вагітності при нормальному її перебігу [22, 26, 36, 37]. Загалом, не виключається зростання концентрації TNF- α паралельно прогресуванню вагітності. Не надмірне збільшення його направлене на підтримання підвищених метаболічних потреб організму жінки, що пов'язані з вагітністю.

Інтерлейкін-6 (IL-6) є плейотропним цитокіном, який в основному продукується моноцитами та макрофагами, а також іншими імунними та неімунними клітинами, зокрема Т-клітинами та клітинами ендотелію. При нормальній імунній відповіді макрофаги виділяють IL-6 у відповідь на PAMP. Під час секреції IL-6 переміщується в печінку, де він стимулює синтез білків гострої фази. Кілька досліджень показали, що концентрація IL-6 значно підвищується під час нормального розвитку вагітності, інші не виявили значних змін [34, 35].

Клітини Th17 важливі для координації вроджених і адаптивних імунних реакцій проти вторгнення патогенів і беруть участь у розвитку аутоімунітету. Цитокіни IL-17 секретуються клітинами Th17 і сприяють синтезу інших прозапальних цитокінів, які можуть впливати на розвиток аутоімунних захворювань [36]. Одне дослідження показало, що концентрація IL-17 значно зростає при вагітності. Проте IL-17 був виявлений у всіх трьох триместрах лише у трьох із 13 жінок [37]. Інше дослідження показало, що концентрація IL-17 значно знижується між першим і другим триместрами нормальної вагітності [26]. Інші дослідження виявили значну варіацію концентрацій IL-17 у 5 часових точках протягом здорової вагітності. Невелика кількість досліджень не дозволяє встановити вплив IL-17 на розвиток нормальної вагітності. Разом з тим, нещодавні дослідження вивчали важливість парадигми «Th17/Treg» під час вагітності. Згідно з нею зміна співвідношення Th17 : Treg (зменшена кількість клітин Treg) може сприяти розвитку прееклампсії [38]. Інтерлейкін-1 бета (IL-1 β) за структурою та функціями подібний до IL-1 α . Обидва білки кодуються генами, які розташовані на хромосомі 2. Для формування прозапальної фази запалення [39] вони зв'язуються з рецептором IL-1 типу 1 (IL-1R1). IL-1 β секретується імунними клітинами, у тому числі моноцитами та макрофагами. IL-1 β є цитокіном Th1, але також пов'язаний з відповідями Th1 7. Дослідження свідчать, що IL-1 β зазвичай присутній у низьких концентраціях (до 10 пг/мл) у сироватці крові матері. Дослідження показали, що рівень IL-1 β значно вищий у другому та третьому триместрах [31]. Низка досліджень свідчать, що

IL-1 β значно знижується між першим та третім триместрами [20, 21]. Інші роботи доводять відсутність суттєвих змін у сироваткових концентраціях IL-1 β в різні моменти нормальної вагітності [26]. Суперечність результатів пояснюється труднощами у виявленні IL-1 β через його короткий період напіврозпаду в кровообігу [35].

Прозапальний цитокін, інтерлейкін-2 (IL-2), діє шляхом зв'язування з IL-2R, впливаючи на диференціацію Т-лімфоцитів [42]. Докази свідчать про значне зниження концентрації IL-2 у сироватці крові матері між першим і третім триместрами вагітності, яка нормально розвивається [20, 21]. Кількість досліджень щодо концентрації IL-2 у сироватці крові матері обмежена, що є наслідком труднощів у виявленні цитокіну під час здорової вагітності. Не виключено, що IL-2 не підвищується під час неускладненої вагітності, але зростає на тлі ускладнень, включаючи прееклампсію [43].

Запальний хемокін, інтерлейкін-8 (IL-8), через зв'язування з CXCR1 і CXCR2 передає сигнали по залученню імунних клітин, зокрема нейтрофілів та макрофагів, до запалення [44]. *In vitro* IL-8 опосередковує ангиогенез, який є важливим для розвитку плоду. Під час неускладненої вагітності рівень IL-8 знижується у першу половину вагітності [26], значно підвищуючись між другим і третім триместрами [22]. Концентрації його в третьому триместрі порівняно з другим є вищими [35]. Такі зміни в концентраціях IL-8 можуть відображати зниження прозапальних відповідей у другому триместрі. Разом з тим, низка досліджень виявила значні зміни концентрацій IL-10 під час неускладненої вагітності [20, 37, 44].

IL-4 опосередковує диференціювання наявних Т-клітин у Th2-клітини та діє як протизапальний цитокін, зв'язуючись із рецептором IL-4R α та активуючи сигнальний шлях STAT6 [46]. При неускладненій вагітності концентрації IL-4 залишаються постійними всю гестацію [26]. Низка дослідників не спостерігали змін у концентраціях IL-4 під час вагітності [47], тоді як деякі повідомляли, що IL-4 є нижчим за LLOD при неускладненій вагітності [22]. Обмежена кількість досліджень вказує що концентрації IL-13 [26] та IL-33 [48] є незмінними при неускладненій вагітності [49].

Медіатори запалення при вагітності, ускладненій прееклампсією. Прееклампсія не є самостійним захворюванням, а є синдромом, який обумовлений неможливістю адаптаційних систем організму матері адекватно забезпечити вимоги плода, що розвивається. Ця невідповідність реалізується через різний ступінь перфузійно-дифузійної недостатності плаценти. Існує понад 30 аргументованих етіопатогенетичних тверджень щодо причин виникнення прееклампсії, однак

жодне з них однозначно і в повній мірі не пояснює причину розвитку цього стану [50, 51]. Проте на сьогодні всі вони сходяться на тому, що прееклампсія є мультифакторною патологією, пусковим механізмом розвитку якої є ендотеліальна дисфункція. Саме ендотеліальна дисфункція обумовлює патогенетичні механізми розвитку прееклампсії, перший з яких – генералізований спазм артеріол та підвищення периферичного судинного опору, що призводить до порушень мікроциркуляції у вигляді стазу крові та підвищення судинної проникливості. Наприкінці це формує стійку артеріальну гіпертензію на тлі порушення перфузії життєво важливих органів [51, 52].

Основи прееклампсії закладаються у момент міграції цитотрофобласту. Відбувається гальмування міграції трофобласту у спіральні артерії матки, тобто формується недостатність другої хвилі інвазії цитотрофобласту. На думку ряду дослідників, факторами, які знижують інвазивну здатність трофобласту, є порушення зв'язків між гуморальним і трансплантаційним імунітетом, з одного боку, та імунологічною толерантністю, з іншого. Виникають мутації генів, відповідальних за синтез сполук, які регулюють тонус судин (ендотеліну-1, NO), блокуються інгібітори фібринолізу. При неповноцінній інвазії цитотрофобласту у спіральних артеріях не наступають морфологічні зміни, характерні для вагітності, тобто не відбувається трансформації їх у плацентарні судини. Це по мірі прогресування вагітності призводить до спазму спіральних артерій, що знижує міжворсинчатий кровотік та викликає гіпоксію. Неповне закриття просвіту спіральних артерій цитотрофобластичними заторами та передчасний початок матково-плацентарного кровоплину у центральних відділах призводить до надмірного надходження материнської крові у міжворсинчатий простір. Це сприяє механічній дії на хоріон та виникненню оксидативного стресу. Ішемічно-гіпоксичні зміни, які розвиваються у плацентарній тканині, активізують молекули клітинної адгезії, що призводять до порушення структури та функції ендотелію або до зниження концентрації біохімічних сполук, зокрема аргініну, які захищають ендотелій від пошкоджень [52, 53].

Виділяють дві стадії розвитку судинної дисфункції при прееклампсії. На першому етапі виникає гемодинамічна адаптація до вагітності та субоптимальний розвиток плаценти. У результаті порушеної плацентарної у плаценті виробляється ряд біологічно активних речовин. На другому етапі розвивається пізня судинна дисфункція, яка характеризується ендотеліальною дисфункцією. Остання формує клінічний синдром прееклампсії. Розвиток гестаційної ендотеліопатії спричиня-

ють: активація перекисного окислення ліпідів; підвищення активності фосфоліпаз, циркулюючих нейрогормонів (ендотелін, катехоламіни), тромбоксану; зниження активності інгібітору протеаз a2-макроглобуліну [54].

Зміни ендотелію при прееклампсії є специфічними. Розвивається своєрідний ендотеліоз, який проявляється набуханням цитоплазми з відкладенням фібрину навколо базальної мембрани та всередині набряклої ендотеліальної цитоплазми. Ендотеліоз спочатку має локальний характер (судини плаценти та матки), потім поширюється на інші органи. Гестаційна ендотеліопатія спричиняє ряд змін, які обумовлюють клінічну картину прееклампсії. При ураженні ендотелію блокується синтез вазодилаторів (простациклін, С-натрій-уретичний пептид, ендотеліальний релаксуючий чинник – NO), унаслідок чого порушується ендотелій-залежна дилатація. При ураженні ендотелію на ранніх термінах вагітності відбувається оголення м'язово-еластичної мембрани судин із розташованими в ній α -рецепторами. Це призводить до підвищення чутливості судин до вазоактивних речовин. Знижуються тромборезистентні властивості судин. Пошкодження ендотелію зменшує його антитромботичний потенціал унаслідок порушення синтезу тромбомодуліну, тканинного активатора плазміногену, підвищення агрегації тромбоцитів з подальшим розвитком хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Активуються фактори запалення, перекисні радикали, цитокіни, які додатково порушують структуру ендотелію. Підвищується проникність судин. Ураження ендотелію поряд зі зміною синтезу альдостерону та затримкою у відповідь на це натрію та води в клітинах зумовлює патологічну проникність судинної стінки та вихід рідини із судин. Це створює додаткові умови для генералізованого спазму судин, артеріальної гіпертензії, набрякового синдрому. На тлі прогресування спазму судин, гіперкоагуляції, підвищення агрегації еритроцитів і тромбоцитів та, відповідно, збільшення в'язкості крові, формується комплекс мікроциркуляторних порушень, які призводять до гіпоперфузії органів (печінки, нирок, плаценти, мозку та ін.) [53, 55].

В останній час науковці все більше схилиються до імунологічної теорії виникнення прееклампсії. Згідно з нею, основою для розвитку прееклампсії є наявність двох різних за антигенною структурою організмів – матері і плода. Встановлено, що імунна відповідь організму матері на антигенний подразник генетично детермінована. Плід відрізняється від материнського організму за рахунок тієї інформації, яку він отримує з антигенами батька. Єдина система в організмі, яка розпізнає чужорідні тіла – це система імунітету. Тому у розвитку пре-

еклампсії вагітних найбільш суттєвим моментом є реакція даної системи на чужорідні антигени. Імунологічна теорія розглядає прееклампсію як імунно-біологічний конфлікт між антигенними системами матері та плода. Провідна роль у цьому конфлікті відводиться порушенню проникності плацентарного бар'єру і зниженню ступеня імунологічної толерантності. Крім того, імунна система вагітної знаходиться в обмежених фізіологічних рамках імуносупресії завдяки чіткій роботі імунорегуляторних механізмів. Але саме механізми імунітету першими реагують на дію будь-якого дестабілізуючого фактора, як екзогенного, так і ендогенного походження. Імунно-структурний гомеостаз забезпечує адаптаційні механізми при вагітності. Таким чином, прееклампсія може бути наслідком дисбалансу між материнськими антигенами та антигенною структурою плода [56, 57].

Саме тому зростає інтерес до ролі цитокінів як ранніх біомаркерів прееклампсії. У низці досліджень вимірювали сироваткові цитокіни матері у зразках, зібраних до початку прееклампсії, і вивчали різницю між жінками, у яких пізніше розвинулася прееклампсія, і жінками, які мали неускладнену вагітність. Для TNF- α сироваткові концентрації не мали суттєвої різниці [25, 40, 58]. Низка дослідників вважають, що TNF- α , виміряний на 14-18 тижні, може бути потенційним біомаркером прееклампсії з нижчими концентраціями TNF- α , що спостерігаються у жінок, у яких пізніше розвинулася прееклампсія [59].

На ранніх термінах вагітності (10-14 тижнів) рівень IL-1 β суттєво відрізняється між жінками, у яких розвивається прееклампсія, та тими, у яких вагітність є неускладненою. Окрім того, у зразках, отриманих у другому триместрі (приблизно 17 тижнів), IL-1 β був вищим при неускладненій вагітності на відміну від жінок, у яких розвинулася прееклампсія. При цьому підвищення IL-1 β у другому триместрі асоціювалися зі зниженням шансів розвитку прееклампсії [35, 40]. З іншого боку, концентрації IL-1 β у першому триместрі були пов'язані з передчасними пологами, внаслідок прееклампсії (< 37 тижнів) [24, 40 58]. Загалом, IL-1 β може бути раннім предиктором прееклампсії, яка призводить до передчасних пологів.

У низці досліджень встановлено відсутність різниці в сироваткових концентраціях IL-8, IL-12 або IL-6 на тлі прееклампсії та неускладненої вагітності [25, 40]. У першому триместрі виявлено значно вищі концентрації IL-8 у сироватці крові у жінок з прееклампсією, але не було різниці в рівнях IL-12p40, IL-12p70 або IL-6 порівняно з неускладненою вагітністю [58]. У вагітних з прееклампсією зразки крові, що були зібрані в перший триместр, мали значно вищі концентрації IL-12 та

IL-6 ніж ті, які були зібрані у другому [40]. Тобто IL-8, IL-12 та IL-6 можуть бути ранніми маркерами початку прееклампсії.

Разом з тим, аналіз показав, що у першому триместрі концентрації IL-10 були значно вищими на тлі прееклампсії [40] або не змінювалися [25, 58]. У другому триместрі рівень IL-10 був нижчим у жінок з прееклампсією [36, 40, 59, 60]. Водночас середні концентрації IL-10 на 14-18 тижні при неускладненій вагітності були значно нижчими, ніж при тяжкій (21,54 пг/мл) або легкій прееклампсії (14,84 пг/мл) [60]. Інше дослідження повідомило про відсутність різниці в IL-10 на 14-18 тижнях вагітності між жінками, у яких пізніше розвинулася прееклампсія, і жінками, у яких цього не сталося [61]. Більшість досліджень, які повідомляли про значні відмінності, мали більші когорти (з >50) жінок, у яких розвинулася прееклампсія [36, 40, 60], тоді як дослідження, які не повідомляли про значущість, мали меншу чисельність жінок (<15) [58, 61]. Загалом кілька досліджень показують, що нижчі концентрації IL-10 у другому триместрі (14-18 тижнів) можуть бути раннім маркером початку прееклампсії [60].

Концентрації IL-18 у другому триместрі вищі у жінок, у яких розвивається прееклампсія [40]. Концентрації TGF- β в сироватці крові матері в першому [36] і другому [40] триместрах вищі у жінок, у яких розвинулася прееклампсія. Водночас, дослідження [36] показало, що жінки, у яких розвинулася прееклампсія, мали нижчі концентрації TGF- β у другому триместрі. Це спостереження узгоджується з раніше згаданими дослідженнями, які повідомляли про значно нижчі концентрації IL-10 у жінок, у яких пізніше розвинулася прееклампсія [36, 40, 59, 60]. Це може відображати подвійну важливість цитокінів Treg IL-10 і TGF- β при неускладненій вагітності. Загалом, нижчі концентрації IL-10 у сироватці крові матері у другому триместрі можуть свідчити про початок прееклампсії та підтверджувати важливість протизапальних цитокінів і цитокінів Treg у контролі запалення на середині вагітності.

Цитокіни часто вимірюють протягом третього триместру для порівняння між жінками, які страждають на прееклампсію, і жінками, що мають неускладнену вагітність [49]. Кілька досліджень виявили про значне підвищення концентрації IFN- γ при прееклампсії [61]. Це може відображати посилення імунної відповіді на віруси або активність природних клітин-кілерів, оскільки інфекція пов'язана з прееклампсією і згодом може призвести до активації прозапальних шляхів і ускладнень вагітності. Є дослідження що виявили значно нижчі концентрації IFN- γ на тлі прееклампсії [62] або відсутність суттєвої різниці між прееклампсією

та неускладненою вагітністю [63, 64]. Низка досліджень показала значне зростання концентрації IFN- γ протягом третього триместру у жінок з прееклампсією. У найбільшому дослідженні [61] було виявлено значне підвищення цитокіну, але дизайн дослідження мав ширший період часу відбору (25-36 тижнів).

Дослідження [61, 65] встановили значне зростання TNF- α у третьому триместрі у жінок з прееклампсією, тоді як інші [61, 65] показали подібні або несуттєво відмінні концентрації. Дослідження, які вказували на відсутність суттєвої різниці в концентраціях TNF- α між прееклампсією та неускладненою вагітністю, мали менші когорти (< 40 пацієнтів) [62], ніж дослідження, які показують, що TNF- α є значно збільшується при прееклампсії (≥ 40 пацієнтів) [61, 66]. Загалом більшість робіт демонструє, що концентрації TNF- α зростають на тлі прееклампсії, що свідчить про посилення прозапального системного середовища під її впливом.

Сироваткові концентрації IL-2 у матері значно вищі при прееклампсії, ніж при неускладненій вагітності [61]. Це може відображати прозапальне середовище внаслідок прееклампсії. В експерименті на вагітних мишах було встановлено, що IL-2 є ключовим цитокіном, який опосередковує активацію природних клітин-кілерів і здоров'я плаценти при прееклампсії [67]. Інші роботи не виявили різниці в концентраціях IL-2 на тлі прееклампсії та неускладненої вагітності [62, 63, 64].

Кілька авторів спостерігали значне підвищення концентрації IL-8 на тлі прееклампсії [63], тоді як інші повідомляли про її відсутність [62]. У цілому незважаючи на неоднорідність результатів [66, 68], більшість робіт свідчить про зростання IL-8 та IL-6 на тлі прееклампсії.

Стосовно IL-1 β [62, 63] та IL-13 [63, 69] не виявлено суттєвого внеску їх у патогенез прееклампсії. Хоча є дослідження [63], яке повідомляло, що рівень IL-1 β значно коливався у жінок з прееклампсією. Окрім того, дослідження [70] показало, що IL-4 значно вищий при прееклампсії порівняно з неускладненою вагітністю. На тлі прееклампсії співвідношення прозапальний / протизапальний інтерлейкін (IL-2 : IL-4 та IFN- γ : IL-4) зростало.

Основна маса досліджень повідомляло що суттєвих змін у концентраціях IL-10 між жінками з прееклампсією та без неї у третьому триместрі виявлено не було [59, 62, 63, 66]. Водночас у дослідженнях [70, 71, 72] виявлено значне зростання концентрації IL-10 на тлі прееклампсії. А дослідження [73] показало значне зниження концентрації IL-10 у жінок з прееклампсією. Оскільки IL-10 є ключовим цитокіном у регуляції запалення, відносно зниження концентрації його у жінок з прееклампсією може свідчити про

неефективність контролю прозапальних процесів на тлі преєклампсії.

Плацента є ключовим органом, який формує запальну відповідь та імунну толерантність під час вагітності. Регуляція імунної взаємодії на материнсько-фетальному інтерфейсі має важливе значення, а мікрооточення плаценти зміщене в бік Th2. Аномальний розвиток плаценти є ключовим фактором у патогенезі преєклампсії [74]. Важливо враховувати, що на тлі преєклампсії спостерігається підвищення прозапальних цитокінів як у кровообігу матері, так і в плаценті [73].

У жінок з преєклампсією значно збільшена експресія плацентарних та моноцитарних Toll like receptors 4 (TLR-4). Це призводить до модифікації процесів клітинної адгезії, ангиогенеза та запалення. Збільшується рівень прозапальних IL-6 та ФНП- α , але знижується концентрація протизапальних IL-10 та IL-4. Реєструється дисфункція та зниження кількості регуляторних Т-клітин (T-reg). Це призводить до диференціювання Т-хелперів та надмірної системної запальної реакції. Дефіцит протизапального IL-10, який секретується Т-reg та здатний пригнічувати прозапальну функцію CD4+ Т-клітин і покращувати стан судинної стінки, певною мірою обумовлює ендотеліальну дисфункцію. Регуляторні В-клітини (B-reg) також відіграють значну роль в патогенезі преєклампсії за рахунок регуляції балансу Т-хелперів/Т-reg. Переважна індукція природних Т-кілерів, які можуть модулювати імунну відповідь через продукцію цитокінів IL-4 та IL-10 як в периферичній крові, так і в децидуальній тканині, сприяє розвитку преєклампсії [75].

Прозапальні медіатори, такі як IL-6, прямо та опосередковано через ФНП- α , брадикінін, тромбін викликають деградацію ендотеліального глікокаліксу. Це обумовлює підвищення проникності судинної стінки з прогресуванням капілярного витоку в інтерстиціальний простір [5, 57, 73].

Запальне пошкодження глікокаліксу, яке виникає під час преєклампсії, збільшує міжклітинну проникність, пов'язану з витіканням рідини та альбуміну в інтерстиціальний простір [66].

Таким чином, пошкодження системних ендотеліальних клітин є вирішальним у патогенезі преєклампсії та, ймовірно, сприяє секреції плацентарних білкових факторів у кровообіг матері. Це провокує активацію та дисфункцію системного ендотелію судин, виробляючи менше оксиду азоту. У свою чергу це призводить до вазоконстрикції, а також сприяє коагуляції та більшій чутливості до вазопресорів [50, 61].

Внаслідок пошкодження ендотелію виникає збільшення об'єму позаклітинної рідини, яка проявляється у жінок з тяжкою преєклампсією у ви-

гляді набряку з патологічною затримкою рідини. Окрім генералізованого набряку та протеїнурії, у цих жінок знижується онкотичний тиск плазми, що створює дисбаланс фільтрації та сприяє подальшому витісненню внутрішньосудинної рідини в навколишній інтерстицій, створюючи внутрішньосудинну дегідратацію та екстраваскулярну гіпергідратацію. Запалення безпосередньо впливає на мембрани клітин, збільшує проникність для натрію, інших іонів, а потім і води, яка проникає в клітину внаслідок осмосу. Це призводить до внутрішньоклітинного набряку, який зустрічається в запалених тканинах [3, 51].

ВИСНОВКИ

Особливості запальної відповіді, що формується під час вагітності, обумовлюють розвиток цілої низки патофізіологічних процесів, які призводять до розвитку преєклампсії у різних термінах вагітності.

Цей огляд мав на меті відобразити внесок інтерлейкінів у патогенез преєклампсії: вони не лише відповідальні за дисбаланс імунних відповідей, але також сприяють ішемії плаценти та ендотеліальній дисфункції.

Подальші дослідження дозволять виявити потенційні мішені для лікування, перш за все, пов'язані з пригніченням запальних процесів та із запобіганням пошкодження ендотеліального глікокаліксу.

Низка досліджень показала, що альбумін є більш ефективним у порівнянні з іншими розчинами для збереження та відновлення ендотеліального глікокаліксу, зниження проникності судин, зменшення процесів запалення. Тому розробка й обґрунтування складу інфузійної терапії преєклампсії тяжкого ступеня зі застосуванням альбуміну вважається нами доцільним та результати цього дослідження будуть наведені в наступних публікаціях.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та за-

тверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was

approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 22.07.2024

Після доопрацювання / Revised: 27.11.2024

Прийнято до друку / Accepted: 28.11.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020 Jun;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891*
2. *Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. Curr Hypertens Rep. 2020 Aug 27;22(9):66. doi: 10.1007/s11906-020-01082-w*

3. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, Whitehead C, Hyett J, da Silva Costa F, Nicolaidis K, Menkhorst E. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb 16;9(1):8. doi: 10.1038/s41572-023-00417-6
4. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karunanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008
5. Bellos I, Karageorgiou V, Kapnias D, Karamanli KE, Siristatidis C. The role of interleukins in preeclampsia: A comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Dec;80(6):e13055. doi: 10.1111/aji.13055
6. Kara AE, Guney G, Tokmak A, Ozaksit G. The role of inflammatory markers hs-CRP, sialic acid, and IL-6 in the pathogenesis of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Eur Cytokine Neww*. 2019 Mar 1;30(1):29-33. doi: 10.1684/ecn.2019.0423
7. Sieg W, Kiewisz J, Podolak A, Jakiel G, Woclawek-Potocka I, Lukaszuk J, et al. Inflammation-Related Molecules at the Maternal-Fetal Interface during Pregnancy and in Pathologically Altered Endometrium. *Curr Issues Mol Biol*. 2022 Aug 23;44(9):3792-808. doi: 10.3390/cimb44090260
8. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the 146 role of the immune system at the implantation site. *Ann NY Acad Sci*. 2011 Mar;1221(1):80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x
9. Abrahams VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2004 Apr;51(4):275-82. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00156.x
10. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Mor G. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jan;63(1):17-21. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00792.x
11. Koga K, Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun;63(6):587-600. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x
12. Salama KM, Allouh MK, Al Hussini RM. Are the cytokines TNF alpha and IL 1Beta early predictors of embryo implantation? Cross sectional study. *J Reprod Immunol*. 2020 Feb;137:102618. doi: 10.1016/j.jri.2019.102618
13. de Los Santos MJ, Alecsandru D. Circulating cytokines during the blastocyst peri-implantation period. *Fertil Steril*. 2021 Apr;115(4):905-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.028
14. Graham C, Chooniedass R, Stefura WP, Becker AB, Sears MR, Turvey SE, et al. In vivo immune signatures of healthy human pregnancy: Inherently inflammatory or anti-inflammatory? *PLoS One*. 2017 Jun 21;12(6):e0177813. doi: 10.1371/journal.pone.0177813
15. Morelli S, Mandal M, Goldsmith LT, Kashani BN, Ponzio NM. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. *Research and Reports in Biology*. 2015;6:171-89. doi: 10.2147/RRB.S80652
16. Reijnders IF, Mulders AGMJ, Koster MPH. Placental development and function in women with a history of placenta-related complications: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Mar;97(3):248-57. doi: 10.1111/aogs.13259
17. Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *J Clin Invest*. 2018 Oct 1;128(10):4224-35. doi: 10.1172/JCI122182
18. Murphy SP, Tayade C, Ashkar AA, Hatta K, Zhang J, Croy BA. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biology of Reproduction*. 2009;80:848-59. doi: 10.1095/biolreprod.108.073353
19. Subha M, Pal P, Pal GK, Habeebullah S, Adithan C, Sridhar MG. Decreased baroreflex sensitivity is linked to sympathovagal imbalance, low-grade inflammation, and oxidative stress in pregnancy-induced hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(8):666-72. doi: 10.1080/10641963.2016.1200596
20. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, et al. Effect of pregnancy on serum cytokines in SLE patients. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R66. doi: 10.1186/ar3782
21. Iaccarino L, Ghirardello A, Zen M, Villalta D, Tincani A, Punzi L, et al. Polarization of TH2 response is decreased during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2012 Dec 11;64(5):314-20. doi: 10.4081/reumatismo.2012.314
22. Ross KM, Miller G, Culhane J, Grobman W, Simhan HN, Wadhwa PD, et al. Patterns of peripheral cytokine expression during pregnancy in two cohorts and associations with inflammatory markers in cord blood. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Nov;76(5):406-14. doi: 10.1111/aji.12563
23. Nayak M, Eekhoff ME, Peinhaupt M, Heinemann A, Desoye G, van Poppel MN. Cytokines and their association with insulin resistance in obese pregnant women with different levels of physical activity. *Cytokine*. 2016 Jan;77:72-8. doi: 10.1016/j.cyto.2015.11.003
24. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chitka T, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0121971. doi: 10.1371/journal.pone.0121971
25. Tangerås LH, Austdal M, Skråstad RB, Salvesen KÅ, Austgulen R, Bathen TF, et al. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Nov;35(11):2478-85. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305817
26. Stokkeland LMT, Giskeødegård GF, Stridsklev S, Ryan L, Steinkjer B, Tangerås LH, et al. Serum cytokine patterns in first half of pregnancy. *Cytokine*. 2019 Jul;119:188-96. doi: 10.1016/j.cyto.2019.03.013
27. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Llorba E, Gris JM. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Aug;53(1):40-53. doi: 10.1007/s12016-016-8596-x
28. Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor in infectious disease. *J Pathol*. 2013 Jun;230(2):132-47. doi: 10.1002/path.4187
29. Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev*. 2005 Dec;26(7):877-97. doi: 10.1210/er.2005-0003
30. Brogin Moreli J, Cirino Ruocco AM, Vernini JM, Rudge MV, Calderon IM. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012;2012:230742. doi: 10.5402/2012/230742
31. Nayak M, Peinhaupt M, Heinemann A, Eekhoff ME, van Mechelen W, Desoye G, et al. Sedentary behavior in obese pregnant women is associated with inflammatory markers and lipid profile but not with glucose metabolism. *Cytokine*. 2016 Dec;88:91-8. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.031
32. Lindsay KL, Buss C, Wadhwa PD, Entringer S. Maternal Stress Potentiates the Effect of an Inflammatory Diet in Pregnancy on Maternal Concentrations of Tumor Necrosis Factor Alpha. *Nutrients*. 2018 Sep 6;10(9):1252. doi: 10.3390/nu10091252
33. Azar R, Mercer D. Mild depressive symptoms are associated with elevated C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels during early to 149 midgestation: a prospective pilot study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013 Apr;22(4):385-9. doi: 10.1089/jwh.2012.3785
34. Mitchell AM, Porter K, Christian LM. Examination of the role of obesity in the association between childhood trauma and inflammation during pregnancy. *Health Psychol*. 2018 Feb;37(2):114-24. doi: 10.1037/hea0000559
35. Farah N, Hogan AE, O'Connor N, Kennelly MM, O'Shea D, Turner MJ. Correlation between maternal inflammatory markers

- and fetomaternal adiposity. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):96-9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.024
36. Taylor BD, Ness RB, Klebanoff MA, Zoh R, Bass D, Hougaard DM, et al. First and second trimester immune biomarkers in preeclamptic and normotensive women. *Pregnancy Hypertens*. 2016 Oct;6(4):388-93. doi: 10.1016/j.preghy.2016.09.002
 37. de Steenwinkel FD, Hokken-Koelega AC, de Man YA, de Rijke YB, de Ridder MA, Hazes JM, et al. Circulating maternal cytokines influence fetal growth in pregnant women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1995-2001. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202539
 38. Hee L, Kirkegaard I, Vogel I, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM, et al. Low serum interleukin-17 is associated with preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Jan;90(1):92-6. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01017.x
 39. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013 Dec 12;39(6):1003-18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
 40. Taylor BD, Tang G, Ness RB, Olsen J, Hougaard DM, Skogstrand K, et al. Mid-pregnancy circulating immune biomarkers in women with preeclampsia and normotensive controls. *Pregnancy Hypertens*. 2016 Jan;6(1):72-8. doi: 10.1016/j.preghy.2015.11.002
 41. Traglia M, Croen LA, Jones KL, Heuer LS, Yolken R, Kharrazi M, et al. Cross-genetic determination of maternal and neonatal immune mediators during pregnancy. *Genome Med*. 2018 Aug 22;10(1):67. doi: 10.1186/s13073-018-0576-8
 42. Ross SH, Cantrell DA. Signaling and Function of Interleukin-2 in T Lymphocytes. *Annu Rev Immunol*. 2018 Apr 26;36:411-33. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053352
 43. Holtan SG, Chen Y, Kaimal R, Creedon DJ, Enninga EA, Nevala WK, et al. Growth modeling of the maternal cytokine milieu throughout normal pregnancy: macrophage-derived chemokine decreases as inflammation/counterregulation increases. *J Immunol Res*. 2015;2015:952571. doi: 10.1155/2015/952571
 44. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: 151 At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Nov;1843(11):2563-82. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014
 45. Yue CY, Zhang B, Ying CM. Elevated Serum Level of IL-35 Associated with the Maintenance of Maternal-Fetal Immune Tolerance in Normal Pregnancy. *PLoS One*. 2015 Jun 4;10(6):e0128219. doi: 10.1371/journal.pone.0128219
 46. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Front Immunol*. 2014 May 27;5:253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253
 47. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. RETRACTED: Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1357-63.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
 48. Kaitu'u-Lino TJ, Tuohy L, Tong S. Maternal serum interleukin-33 and soluble ST2 across early pregnancy, and their association with miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2012 Sep;95(1-2):46-9. doi: 10.1016/j.jri.2012.06.003
 49. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, McSorley EM. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *J Pregnancy*. 2021 Feb 23;2021:6649608. doi: 10.1155/2021/6649608
 50. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1496. doi: 10.3390/ijms19051496
 51. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, et al. Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381. doi: 10.1136/bmj.l2381
 52. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340
 53. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, et al. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3263. doi: 10.3390/ijms20133263
 54. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;S0002-9378(20):31116-9. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.026
 55. Alnaes-Katjavivi P, Roald B, Staff AC. Uteroplacental acute atherosclerosis in preeclamptic pregnancies: rates and clinical outcomes differ by tissue collection methods. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:11-7. doi: 10.1016/j.preghy.2019.11.007
 56. Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, Simic TP, Garovic VD, McClements L. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Front Immunol*. 2020 Aug 18;11:1864. doi: 10.3389/fimmu.2020.01864
 57. Vilotić A, Nacka-Aleksić M, Pirković A, Bojić-Trbojević Ž, Dekanski D, Jovanović Krivokuća M. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14574. doi: 10.3390/ijms232314574
 58. Salazar Garcia MD, Mobley Y, Henson J, Davies M, Skariah A, Dambaeva S, et al. Early pregnancy immune biomarkers in peripheral blood may predict preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2018 Feb;125:25-31. doi: 10.1016/j.jri.2017.10.048
 59. Kumar A, Begum N, Prasad S, Agarwal S, Sharma S. IL-10, TNF- α & IFN- γ : potential early biomarkers for preeclampsia. *Cell Immunol*. 2013 May-Jun;283(1-2):70-4. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.06.012
 60. Cui S, Gao Y, Zhang L, Wang Y, Zhang L, Liu P, et al. Combined use of serum MCP-1/IL-10 ratio and uterine artery Doppler index significantly improves the prediction of preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2017 Oct;473:228-36. doi: 10.1016/j.cca.2016.12.025
 61. Sharma D, Singh A, Trivedi SS, Bhattacharjee J. Role of endothelin and inflammatory cytokines in pre-eclampsia - A pilot North Indian study. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Apr;65(4):428-32. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00903.x
 62. Giurgescu C, Sanguanklin N, Engeland CG, White-Traut RC, Park C, Mathews HL, et al. Relationships among psychosocial factors, biomarkers, preeclampsia, and preterm birth in African American women: a pilot. *Appl Nurs Res*. 2015 Feb;28(1):e1-6. doi: 10.1016/j.apnr.2014.09.002
 63. Ma Y, Ye Y, Zhang J, Ruan CC, Gao PJ. Immune imbalance is associated with the development of preeclampsia. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(14):e15080. doi: 10.1097/MD.00000000000015080
 64. Maharaj NR, Phulukdaree A, Nagiah S, Ramkaran P, Tiloke C, Chuturgoon AA. Pro-Inflammatory Cytokine Levels in HIV Infected and Uninfected Pregnant Women with and without Preeclampsia. *PLoS One*. 2017 Jan 17;12(1):e0170063. doi: 10.1371/journal.pone.0170063
 65. Zubor P, Dokus K, Zigo I, Skerenova M, Pullmann R, Danko J. TNF α G308A gene polymorphism has an impact on renal function, microvascular permeability, organ involvement and severity of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(3):150-61. doi: 10.1159/000364865
 66. Mundim GJ, Paschoini MC, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Rodrigues Júnior V. Assessment of angiogenesis modulators in pregnant women with preeclampsia: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Feb;293(2):369-75. doi: 10.1007/s00404-015-3823-x
 67. Cunningham MW Jr, Amaral LM, Campbell NE, Cornelius DC, Ibrahim T, Vaka VR, et al. Investigation of interleukin-2-mediated changes in blood pressure, fetal growth restriction, and innate immune activation in normal pregnant rats and in a preclinical rat model of preeclampsia. *Biol Sex Differ*. 2021 Jan 6;12(1):4. doi: 10.1186/s13293-020-00345-0

68. Rădulescu C, Bacărea A, Huțanu A, Șincu N, Bătașă S. *Helicobacter pylori* infection and pre-eclampsia in a Romanian study group. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Dec;135(3):328-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.07.004
69. Kanninen TT, Jayaram A, Jaffé Lifshitz S, Witkin SS. Altered autophagy induction by sera from pregnant women with pre-eclampsia: a case-control study. *BJOG.* 2014 Jul;121(8):958-64. doi: 10.1111/1471-0528.12755
70. Szarka A, Rigó J Jr, Lázár L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol.* 2010 Dec 2;11:59. doi: 10.1186/1471-2172-11-59
71. Molvarec A, Szarka A, Walentin S, Beko G, Karádi I, Prohászka Z, et al. Serum heat shock protein 70 levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2011 Oct 9;412(21-22):1957-62. doi: 10.1016/j.cca.2011.06.042
72. Bakheit KH, Bayoumi NK, Eltom AM, Elbasher MI, Adam I. Cytokines profiles in Sudanese women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2009 May;28(2):224-9. doi: 10.1080/10641950802601245
73. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal.* 2019 May;33(4):e22834. doi: 10.1002/jcla.22834
74. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012 Apr 1;2(2):72-83. doi: 10.1016/j.preghy.2012.01.001
75. Mihu D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Apr;54(2):160-6. doi: 10.1016/j.tjog.2014.03.006

KLYGUNENKO O., SEDINKIN V., KRAVETS O., MARZAN O.

THE EFFECT OF THE INFLAMMATORY RESPONSE ON THE DEVELOPMENT OF PREGNANCY COMPLICATED BY PREECLAMPSIA

Resume. Preeclampsia remains one of the main causes of obstetric and perinatal complications. The frequency of preeclampsia in the structure of pregnancy complications varies from 6 % to 12 % in healthy pregnant women and from 20 % to 40 % in pregnant women with extragenital pathology. There is growing interest in investigating the exact pathophysiological mechanism of the preeclampsia process as this may identify new potential screening biomarkers. There is evidence that inflammatory mechanisms are a key link between placental ischemia and endothelial dysfunction. It has been hypothesized that impaired regulatory systems are unable to regulate the resolution of inflammatory pathways, contributing to an exaggerated immune response. It is appropriate to call pregnancy a unique immune state that is modulated, but not suppressed. Modulation of the immune system leads to differentiated reactions depending on the stage of pregnancy. Each stage of pregnancy is characterized by a unique inflammatory state. The first and third trimesters are pro-inflammatory, while the second trimester is an anti-inflammatory phase. Proinflammatory mediators, such as IL-6, directly and indirectly through TNF- α , bradykinin, thrombin cause degradation of the endothelial glycocalyx, which leads to an increase in the permeability of the vascular wall with the progression of capillary leakage into the interstitial space. Inflammatory damage to the glycocalyx that occurs during preeclampsia increases intercellular permeability associated with leakage of fluid and albumin into the interstitial space. As a result of damage to the endothelium, there is an increase in the volume of extracellular fluid, which is manifested in women with severe preeclampsia in the form of edema with pathological fluid retention. Further studies are needed to clarify the role of inflammatory mediators in predicting the risk of developing preeclampsia. Further study of the problem will reveal potential targets for treatment, primarily related to inhibition of inflammatory processes and prevention of damage to the endothelial glycocalyx.

Key words: pregnancy, preeclampsia, inflammation, inflammatory response, mediators of inflammation, interleukins, tumor necrosis factor

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Клигуненко О.М. – концептуалізація, редагування рукопису;
Седінкін В.А. – збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання рукопису;
Кравець О.В. – збір та аналіз даних;
Марзан О.О. – збір даних.