

## Изучение различных групп регуляторных молекул при беременности на фоне хронического пиелонефрита

В.И. Щербаков, О.О. Обухова, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, О.М. Горбенко, Т.Г. Косьянова

*ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины  
630117, г Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

### Резюме

Наличие инфекционно-воспалительного процесса у беременной может приводить к нарушению в системе «мать – плацента – плод». Цель работы – изучить уровень регуляторных и провоспалительных молекул при беременности, протекающей на фоне хронического пиелонефрита вне обострения. **Материал и методы.** В сыворотке крови беременных при сроке гестации 36–40 недель определяли концентрацию ИЛ-17А, моноцитарного хемотаксического протеина-1 (МХП-1), фактора роста эндотелия сосудов (СЭФР), аутоантител класса IgG к двухцепочечной ДНК (ААТ к нДНК) методом твердофазного ИФА. **Результаты.** Показано, что в третьем триместре беременности, протекающей на фоне хронического пиелонефрита вне обострения, по сравнению с нормально протекающей беременностью уровень МХП-1, ИЛ-17А повышается, содержание СЭФР снижается, концентрация ААТ к нДНК не изменяется. Увеличение уровня провоспалительного цитокина ИЛ 17А и снижение содержания СЭФР могут приводить к внутриматочной задержке роста плода за счет торможения работы аминокислотных транспортеров в плаценте. **Заключение.** При беременности, протекающей на фоне хронического пиелонефрита вне обострения, изменения уровня ИЛ17А, МХП-1, СЭФР может оказывать значительное влияние на ход беременности.

**Ключевые слова:** беременность, пиелонефрит, иммунная система, цитокины.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Щербаков В.И., e-mail: shcherbakov\_VI@mail.ru

**Для цитирования:** Щербаков В.И., Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Горбенко О.М., Косьянова Т.Г. Изучение различных групп регуляторных молекул при беременности на фоне хронического пиелонефрита. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(6):210–214. doi: 10.18699/SSMJ20230626

## Study of various groups of regulatory molecules during pregnancy against the background of chronic pyelonephritis

V.I. Shcherbakov, O.O. Obukhova, T.I. Ryabichenko, G.A. Skosyreva, O.M. Gorbenko, T.G. Kosyanova

*Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine  
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2*

### Abstract

The presence of infectious inflammatory process in a pregnant woman can lead to a disorder in the “mother – placenta – fetus” system. Aim of the study was to investigate the level of regulatory and pro-inflammatory molecules in pregnancy occurring against the background of chronic pyelonephritis without exacerbation. **Material and methods.** The concentration of IL-17A, monocytic chemotactic protein-1 (MCP-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), and IgG autoantibodies to double-stranded DNA (AAT to nDNA) was determined in the blood serum of pregnant women with a gestation period of 36–40 weeks using ELISA. **Results.** It has been shown that in the third trimester of pregnancy occurring against the background of chronic pyelonephritis without exacerbation, compared with a normal pregnancy, the level of MHP-1 and IL-17A increases, the content of VEGF decreases, and the concentration of AAT to nDNA does not change significantly. An increase in the proinflammatory cytokine IL17A and a decrease in VEGF level can lead to intrauterine fetal growth retardation due to inhibition of amino acid transporters in the placenta.

**Conclusions.** In pregnancy occurring against the background of chronic pyelonephritis without exacerbation, a change in the level of IL17A, MCP-1, VEGF can have a significant impact on the course of pregnancy.

**Key words:** pregnancy, pyelonephritis, immune system, cytokines.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Shcherbakov V.I., e-mail: shcherbakov\_VI@mail.ru

**Citation:** Shcherbakov V.I., Obukhova O.O., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Gorbenko O.M., Kosyanova T.G. Study of various groups of regulatory molecules during pregnancy against the background of chronic pyelonephritis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):210–224. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230626

## Введение

Наличие у женщин во время беременности хронических инфекционно-воспалительных заболеваний может приводить к дисбалансу в системе «мать–плацента–плод», инициировав изменения в механизмах реализации программы внутриутробного развития и преждевременные роды за счет нарушения вектора развития плода. [1]. Проблема хронического пиелонефрита является актуальной в связи с его латентным течением и недостаточной эффективностью лечения вообще и при беременности в частности, так как в последнем случае рамки терапии сужены. Среди пациентов с указанной патологией преобладают женщины репродуктивного возраста, что придает особую значимость этой проблеме. У беременных хронический пиелонефрит как экстрагенитальное заболевание занимает одно из ведущих мест – частота его встречаемости составляет от 6 до 12 % случаев и имеет тенденцию к нарастанию [2]. Хронический пиелонефрит неблагоприятно влияет на течение беременности, что может проявляться в виде ее патологического течения, преждевременного прерывания и внутриматочного инфицирования плода. Однако механизмы проявления того или иного варианта патологии беременности до конца не ясны.

Кроме того, известно, что в одних случаях воспаление может активироваться под влиянием беременности [3], в других – угнетаться (при ревматоидном артрите, рассеянном склерозе) [4, 5]. Необходимо отметить, что возможная активация воспаления во время беременности может усугублять ее неблагоприятное течение и ухудшать исход. Беременность предъявляет особые требования к иммунной системе – сохранение противоинфекционной защиты, с одной стороны, и формирование толерантности по отношению к полуаллогенному плоду, с другой. Это состояние требует депрессии одних звеньев иммунной системы и активации других, регулируемых плацентой, которая через экзосомы влияет на функции иммунных клеток.

Цель работы – изучить уровень регуляторных и провоспалительных молекул при беременно-

сти, протекающей на фоне хронического пиелонефрита вне обострения.

## Материал и методы

На базе Новосибирского городского клинического перинатального центра обследовано 68 женщин в третьем триместре беременности при сроке гестации 36–40 недель. Основную группу составили 38 пациенток, у которых беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита вне обострения (1-я группа, возраст  $26,5 \pm 1,5$  года). Группа сравнения (вторая) представлена 30 женщинами с физиологически протекающей беременностью (возраст  $27,1 \pm 1,1$  года). Основным критерий включения в 1-ю группу – наличие подтвержденного диагноза «хронический пиелонефрит», установленного до беременности, вне обострения. Критерии исключения для обеих групп: наличие острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органов и систем вирусной, бактериальной или грибковой природы, а также аутоиммунных, эндокринных и опухолевых патологий. Проанализированы масса тела, состояние по шкале Апгар младенцев, родившихся от включенных в исследование женщин.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015), одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ ФТМ (протокол № 41 от 09.11.2023). У всех пациенток получено добровольное информированное согласие на забор биологических жидкостей, а также на использование данных исследования в научных целях.

Всем беременным выполнено полное клинико-лабораторное обследование, УЗИ плода и плаценты, доплерометрия, кардиотокографическое

изучение сердечной деятельности плода. Кровь для исследования забиралась у всех женщин при поступлении в стационар. В сыворотке крови определяли концентрацию ИЛ-17А, моноцитарного хемотаксического протеина-1 (МХП-1), фактора роста эндотелия сосудов (СЭФР), аутоантител класса IgG к двухцепочечной ДНК (ААТ к нДНК) методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск) по инструкции производителя на вертикальном спектрофотометре «Униплан» (Россия) при длине волны 450 нм.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ), и представляли в виде  $M \pm m$ . Сравнительный анализ количественных показателей проводился с использованием критерия Стьюдента. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5%-м уровне значимости ( $p < 0,05$ ).

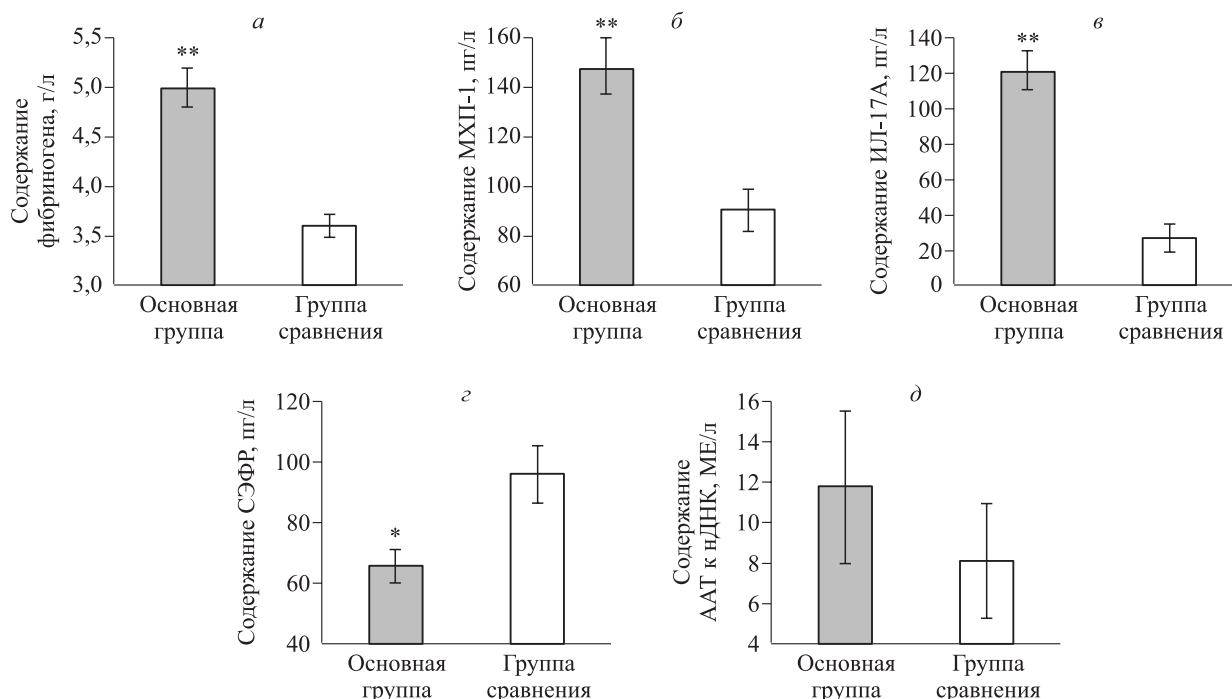
### Результаты и их обсуждение

Беременность в обеих группах на момент исследования протекала без видимых клинических особенностей, систолическое артериальное давление составляло от 110 до 120 мм рт. ст., диастолическое – от 60 до 70 мм рт. ст., что соответствует значениям нормы при беременности.

Содержание гемоглобина в первой группе равнялось  $113,5 \pm 15,7$  г/л (нижняя граница нормы при беременности). Однако в 18,2 % случаев в 1-й группе наблюдалась анемия легкой степени; воспаление в почках индуцирует локальный синтез провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО-альфа, который тормозит эритропоэз.

Количество белка в моче составляло менее 100 мг/л, содержание альбумина в сыворотке крови беременных 1-й и 2-й группы – соответственно  $33,41 \pm 0,7$  и  $36,1 \pm 0,9$  г/л ( $p < 0,05$ ), общего белка –  $60,36 \pm 1,1$  и  $64,9 \pm 0,8$  г/л ( $p < 0,05$ ). Отмеченное снижение концентрации альбумина и общего белка имеет важное значение, так как известно, что альбумин является одним из основных антиоксидантов сыворотки крови [6]. С другой стороны, падение содержания альбумина у матери ведет к уменьшению его транспорта к плоду, следствием чего может быть снижение массы тела плода и развитие желтухи новорожденных с риском формирования билирубиновой энцефалопатии [7].

Уровень фибриногена в основной группе был больше, чем в группе сравнения (рисунок, а). Фибриноген является эндогенным лигандом Толл-подобного рецептора-4, связывание с которым активирует воспалительный процесс, который, как известно, может быть индуцирован трофобластом, содержащим данные рецепторы [8]. Содержа-



Содержание фибриногена (а), МХП-1 (б), ИЛ-17А (в), СЭФР (г) и ААТ к нДНК (д) в крови беременных основной и контрольной групп; обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы контроля: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$

Content of fibrinogen (a), MCP-1 (б), IL-17A (в), VEGF (г) and AAT to nDNA (д) in blood of pregnant women of the main and control groups; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  compared to control

жание МХП-1 было повышено в основной группе относительно группы сравнения (рисунок, б), т.е. при беременности, протекающей на фоне хронического пиелонефрита, даже при отсутствии обострения происходит наработка хемоаттрактанта для моноцитов. МХП-1 усиливает рекрутирование моноцитов в очаг воспаления и вовлечен в прогрессию, а также поддержание воспалительного процесса через рецептор CCR2 [9]. Важную роль этот цитокин, экспрессируемый ворсинчатым цитотрофобластом и синцитиотрофобластом, играет как при физиологической, так и при патологически протекающей беременности [10]. В первом случае МХП-1, продуцируемый децидуальными и стромальными клетками, рекрутирует клетки Th17 в децидуу, усиливая пролиферацию и инвазию трофобластных клеток человека за счет секреции ИЛ-17А [11]. В этой связи найденное нами достоверное повышение содержания ИЛ-17А в основной группе (рисунок, в) играет адаптивную роль, необходимую для выполнения мигрирующим трофобластом такой функции, как ремоделирование спиральных артерий. Трансформация спиральных артерий требуется для усиления подачи крови в утероплацентарное пространство, необходимое для растущего плода. ИЛ-17А выполняет много функций, и превалирование той или иной из них определяется ходом беременности. Здесь же отметим, что повышение МХП-1 поляризует иммунный ответ по Th2-пути [12], необходимому для нормального развития беременности.

Достоверное снижение содержания СЭФР в основной группе (рисунок, г) указывает на то, что имеет место дисбаланс не только по уровню провоспалительных цитокинов, но и по фактору роста эндотелия сосудов.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, показавших, что при беременности, протекающей на фоне пиелонефрита, происходит изменение баланса про- и антиангиогенных факторов в сыворотке матери [13]. В нашем случае уменьшение концентрации СЭФР как проангиогенного фактора, очевидно, является следствием прошлых обострений пиелонефрита, которые, возможно, были умеренными и не регистрировались клинически (субклиническое обострение). С этих позиций можно предполагать, что плацентарный ангиогенез заторможен или изменен за счет слабого ветвления сосудов, несмотря на нормальную массу плаценты. Это в конечном счете подтверждается нашими данными по внутриматочной задержке роста плода. Так, масса тела новорожденных составляла  $2969 \pm 96,9$  г в основной группе и  $3300 \pm 110,0$  г в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), состояние плода по шкале Апгар – соответственно 7,63 балла на первой минуте и 7,9 балла на 5-й минуте, 8,0 бал-

ла на первой минуте и 8,0 балла на 5-й минуте. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [14]. Важно отметить, что масса плаценты в 1-й и 2-й группах не различалась ( $490,0 \pm 57,0$  и  $502,7 \pm 61,0$  г соответственно,  $p > 0,05$ ) – возможно, ее функции у женщин основной группы были снижены. Важно отметить и следующее: зарегистрированное нами уменьшение содержания СЭФР указывает на отсутствие гипоксии в утероплацентарном пространстве при беременности, протекающей на фоне пиелонефрита. В противном случае уровень СЭФР был бы повышен, так как гипоксия стимулирует его наработку [15]: СЭФР способен влиять на продукцию МХП-1 за счет усиления взаимодействия между децидуальными макрофагами и стромальными клетками, что приводит к увеличению в децидуу количества макрофагов, способствующих ангиогенезу при нормальной беременности.

Содержание ААТ к нДНК у женщин двух групп не различалось – возможно, при беременности, протекающей на фоне хронического пиелонефрита вне обострения, деструктивные процессы активированы не избыточно.

## Заключение

Таким образом, при беременности, протекающей на фоне хронического пиелонефрита вне стадии обострения, меняется уровень ИЛ-17А, хемокина МХП-1, СЭФР, что может вести к задержке роста плода. Основой для этого служит примированность иммунной системы во время беременности, на фоне которой даже небольшая дополнительная стимуляция иммунной системы, в нашем случае пиелонефритом, способна изменить нормальный ход беременности, что и регистрировалось нами в виде задержки роста плода и ухудшения состояния новорожденного согласно оценке по шкале Апгар (т.е. происходит изменение материнско-фетального гомеостаза) [16].

## Список литературы / References

1. Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Спектр противовоспалительных цитокинов у беременных с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2019;19(3):11–16. doi: 10.17116/rosakush20191903111
- Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyeva G.A., Trunov A.N. Spectrum of anti-inflammatory cytokines in pregnant women with placental insufficiency and fetal growth retardation. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(3):11–16. [In Russian]. doi: 10.17116/rosakush20191903111
2. Сидорова И.С., Бабина М.Г. Особенности системного и локального иммунодефицита у

беременных с обострением хронического пиелонефрита. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2002; 2(6):27–30.

Sidorova I.S., Babina M.G. Specific features of systemic and local immunodeficiency in pregnant women with exacerbation of chronic pyelonephritis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2002;2(6):27–30. [In Russian].

3. Luppi P., Haluszczak C., Trucco M., Deloia I.A. Normal pregnancy is associated with peripheral leukocyte activation. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002;47(2):72–81. doi: 10.1034/j.1600-0897.2002.10041.x

4. Forger F., Vallbracht I., Helmke K., Villiger P.M., Østengen M. Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis. *Swis. Med. Wely.* 2012;142:w13644. doi: 10.4414/smw.2012.13644

5. Harnish D.C. Estrogen receptor, ligands in the control of pathogenic inflammation. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2006;7(11):997–1001.

6. Fasano M., Curry S., Torreno E., Galliano M., Fanali G., Narciso P., Notari S., Ascenzi P. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. *IUBMB Life*. 2005;57(12):787–796. doi: 10.1080/15216540500404093

7. Aasam A.I., Hasan B.M., Ialil R.A., Hashim J.M., Nasrawi F.I. Cord blood albumin as a predictor of neonatal jaundice. *Niger. J. Clin. Pract.* 2023;26(1):55–58. doi: 10.4103/njcp.njcp\_170\_22

8. Abrahams V.M., Visintin I., Aldo P.B., Guller S., Romero R., Mor G. A role for TLRs in the regulation of immune cell migration by first trimester trophoblast cells. *J. Immunol.* 2005;175(12):8096–81104. doi: 10.4049/jimmunol.175.12.8096

9. Singh S., Anshita D. Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):1077598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598

10. Lin Z., Shi J., Chen M., Zheng Z., Li M., Shao J.I. CCL-2: An important cytokine in normal and pathological pregnancies: A review. *Front. Immunol.* 2023;13:1053457. doi: 10.3389/fimmu.2022.1053457

11. Wu H.X., Jin L.P., Xu B., Liang S.S., Li D.J. Decidual stromal cells recruit Th 17 cells into decidua to promote proliferation and invasion of human trophoblast cells by secreting IL-17. *Cell. Mol. Immunol.* 2014;11(3):253–262. doi: 10.1038/cmi.2013.67

12. Gu L., Tseng S., Horner R.M., Tam C., Loda M., Rollins B.J. Control of Th 2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1. *Nature*. 2000;404(6776):407–411. doi: 10.1038/35006097

13. Chaiworapongsa T., Romero R., Gotsch F., Kusanovic J.P., Mittal P., Kim S.K., Erez O., Vaisbuch E., Mazaki-Tovi S., Kim C.J., Dong Z., Yeo L., Hassan S.S. Acute pyelonephritis during pregnancy changes the balance of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2010;23(2):167–178. doi: 10.3109/14767050903067378

14. Dawkins J.C., Fletcher H.M., Raitray C.A., Reid M., Gordon-Strachan G. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective descriptive hospital based study. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2012;(2012):519321. doi: 10.5402/2012/519321

15. Qin X.Y., Shen H.H., Zhang X.Y., Zhang X., Xie F., Wang W.J., Xiong Y., Mei J., Li M.Q. Hypoxia-mediated chemotaxis and residence of macrophage in decidua by secreting VEGFA and CCL2 during normal pregnancy. *Reproduction*. 2023;165(5):543–555. doi: 10.1530/REP-22-0473

16. Gomer-Lopez N., Galaz J., Miller D., Farias-Jofre M., Liu Z., Arenas-Hernandez M., Garcia-Flores V., Shaffer Z., Greenberg I.M., Theis K.R., Romero R. The immunobiology of preterm labor and birth: Intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal-fetal homeostasis. *Reproduction*. 2022;164(2):R11–R45. doi: 10.1530/REP-22-0046

#### Информация об авторах:

**Щербakov Владимир Иванович**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0261-970X, e-mail: shcherbakov\_VI@mail.ru

**Обухова Ольга Олеговна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: triol88@yandex.ru

**Рябиченко Татьяна Ивановна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru

**Скосырева Галина Александровна**, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5477-3445, e-mail: skosyreva43@mail.ru

**Горбенко Ольга Михайловна**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5672-9234, e-mail: gorbenko.olga.m@bk.ru

**Косьянова Тамара Геннадьевна**, ORCID: 0000-0002-3176-6960

#### Information about the authors:

**Vladimir I. Shcherbakov**, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-0261-970X, e-mail: shcherbakov\_VI@mail.ru

**Olga O. Obukhova**, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: triol88@yandex.ru

**Tatyana I. Ryabichenko**, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru

**Galina A. Skosyreva**, doctor of medical science, ORCID: 0000-0001-5477-3445, e-mail: skosyreva43@mail.ru

**Olga M. Gorbenko**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5672-9234, e-mail: gorbenko.olga.m@bk.ru

**Tamara G. Kosyanova**, ORCID: 0000-0002-3176-6960

Поступила в редакцию 27.06.2023

После доработки 07.08.2023

После повторной доработки 08.11.2023

Принята к публикации 09.11.2023

Received 27.06.2023

Revision received 07.08.2023

Second revision received 08.11.2023

Accepted 09.11.2023