

ქეთევან გოცირიძე, ნიკოლოზ კინტრაია, თამარ გოგია

ნატურალური კილერ უჯრედების და სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორის მნიშვნელობა ორსულობის ჩვეულ შეწყვეტაში

ს.ს. ჩაჩავას კლინიკა, თსუ-ს მეანობა გინეკოლოგიის დეპარტამენტი, „ეკოსისტემა პინეო“

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.05.14>

KETEVAN GOTSIRIDZE, NIKOLOZ KINTRAI, TAMAR GOGIA

IMPORTANCE OF NATURAL KILLER CELLS AND TUMOR NECROSIS FACTOR IN RECURRENT PREGNANCY LOSS

JSC “Chachava Clinic”, Tbilisi State Medical University OB/GYN Department, „Ecosystem Pineo”

SUMMARY

62 women with a history of habitual abortions were examined. 28 women (first A group) were terminated again in the first trimester, and 34 (first B group) continued their pregnancy. The control group consists of 40 women who did not have a history of usual abortion, 20 women of this group (the second A group) are non-pregnant and 20 (the second B) are healthy pregnant women. In both groups, women with a history of habitual abortions in the first trimester of pregnancy had increased CD16+CD56 NK cells (36.5 +/- 1.72% და 37.0 +/- 1.8% $P < 0.05$) compared to the control group. Cytokine TNF α in the first A group was increased to 39.0 +/- 3.82 pg/ml, and in the first B group 35.1 +/- 3.3 pg/ml ($p < 0.05$). In the first group B, only 13 pregnant women had increased TNF α (two pregnancies were terminated at 20-21 weeks), and 21 women with progressive pregnancies had decreased TNF α levels, corresponding to the acceptable norm. That is, the reduction of TNF α and the conditions of the increase of pNK cells are important for the normal course of pregnancy, and its increase can be one of the factors that negatively affects the formation of immunosuppression and provokes termination of pregnancy.

Keywords: natural killer cells, tumor necrosis factor, recurrent pregnancy loss

ბოლო სამი ათწლეულის განმავლობაში მიღწეულია უზარმაზარი პროგრესი იმ მექანიზმების ახსნაში, რომლებიც უზრუნველყოფენ დედის საშვილოსნოს მიერ გენეტიკურად და იმუნოლოგიურად განსხვავებული ემბრიონის მიმაგრებას. ცხადი გახდა, რომ დედის იმუნური სისტემა მჭიდროდ მონაწილეობს ორსულობის დადგომაში, შენარჩუნებაში, ნორმალურ განვითარებასა და შეწყვეტაში [1,2]. კერძოდ, ნატურალური კილერები - pNK უჯრედები და ციტოკინები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის იმპლანტაციაში, ჩართული არიან დეციდუალიზაციის პროცესში და ენდომეტრიუმის სპირალური არტერიების ფორმირებაში [3,4].

NK უჯრედებს გააჩნიათ იმუნური პასუხის დათრგუნვის და პლაცენტის ციტოკინურ ქსელზე მოქმედების თვისება. ისინი ამცირებენ ენდომეტრიუმში T-ლიმფოციტების მიერ სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორის - TNF α , პროდუქციას, რაც ხელს უწყობს ნაყოფის მიმართ იმუნოლოგიური ტოლერანტობის ინდუქციას [5,6].

NK უჯრედების ჭარბმა ან შეუსაბამო დაგროვებამ პერიფერიულ სისხლში შეიძლება შექმნას ციტოტოქსიური გარემო საშვილოსნოში, რომელშიც ტროფობლასტის პროლიფერაცია და ღიფერენციაცია შეუძლებელი გახდება. ამასთან ირღვევა ანგიოგენეზი, სისხლის მიმოქცევა, რასაც თავის მხრივ, მივყავართ გაზრდილ ოქსიდაციურ სტრესთან ან იმეიურ ცვლილებებთან ტროფობლასტის ჩანერგვისას და ორსულობის შემდგომ პროგრესირებაში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს იმუნოლოგიური მაჩვენებლების - pNK უჯრედების და TNF α დიაგნოსტიკური მნიშვნელობის და მათი ურთიერთკავშირის დადგენა ორსულობის I ტრიმესტრში შეწყვეტის გენეზში.

მასალა და მეთოდები: კვლევაში ჩართულია ანამნეზში ორსულობის I ტრიმესტრში უცნობი ეტიოლოგიის ჩვეული დანაკარგების (ჩვეული აბორტები) მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალები.

სულ გამოკვლეულია 102 ქალი. აქედან 62-ს ანამნეზში აღინიშნებოდა 2 და მეტი შეწყვეტილი ორსულობა. 62 პაციენტიდან, 28-ს (IA ჯგუფი) ორსულობა კვლავ შეწყდა I ტრიმესტრში, მათ ჩაუტარდათ იმუნოლოგიური პარამეტრების გამოკვლევა ორსულობის

შენწყვეტისთანავე. 34 შემთხვევაში (IB ჯგუფი) ორსულობა პროგრესირებდა, აქედან 31 (91,2%) შემთხვევაში ორსულობა მიტანილია 38-40 კვირამდე და დამთავრდა დროული ფიზიოლოგიური მშობიარობით 27 შემთხვევაში (87%), 4 (13%) შემთხვევაში საკეისრო კვეთის ოპერაციით. ორ შემთხვევაში (5,9%) ორსულობა დამთავრდა მოგვიანებითი აბორტით 20-21 კვირის ვადაზე, ერთ შემთხვევაში კი ნაადრევი მშობიარობით (2,9%).

საკონტროლო და შედარების ჯგუფები შეადგინა 40 ქალმა, რომელთაც ანამნეზში არ აღინიშნებოდა ჩვეული აბორტები, აქედან 20 არაორსული ჯანმრთელი ქალი (IIA ჯგუფი) და 20 ჯანმრთელი ორსული (IIB ჯგუფი).

პაციენტებს ჩაუტარდათ კომპლექსური კვლევა, გამოირიცხებოდა ორსულობის შეწყვეტის მიზეზები (ჰორმონალური დარღვევები, ვირუსული და ბაქტერიული ინფექცია, სასქესო ორგანოების განვითარების მანკები, თანდაყოლილი და შეძენილი თრომბოფილია, ქრომოსომული ანომალიები და სხვა).

ყველა პაციენტის სისხლის შრატში გამოკვლეულია NK უჯრედების CD16 CD56 ფენოტიპი არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის მეთოდით, იმუნოფლუორესცენტულ მიკროსკოპზე A16.2603-L, კომპანია CNOEC, OPTO-EDU და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი ალფა - TNF α იმუნოფერმენტული მეთოდით (Human ELISA - Immunodiagnostic გერმანია).

იმუნოლოგიური მარკერების დიაგნოსტიკური მნიშვნელობის დასადგენად გამოვიყენეთ მტკიცებითი მედიცინის მიერ მოწოდებული ფორმულები [7].

შესადარ ჯგუფებში დადგენილია დიაგნოსტიკური ტესტების მგრძობელობა (Se) და სპეციფიურობა (Sp), შანსების შეფარდება OR (odds ratio) 95% ნდობის ინტერვალით (CI), დადებითი და უარყოფითი ალბათობის ფარდობა (Positive and Negative Likelihood Ratio).

მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი ნაწარმოებია კომპიუტერული პროგრამის Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation USA) გამოყენებით.

სტატისტიკური სარწმუნოება გამოკვლეულია მანნა-უიტნის (Mann-Whitney) არაპარამეტრიული U კრიტერიუმის მეშვეობით. მონაცემების განსხვავება ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ ჩათვლილია $p < 0.05$ და $p < 0.01$.

მიღებული შედეგები და მათი განხილვა: ჩვენს მიერ შესწავლილია ანამნეზში ჩვეული აბორტების მქონე 62 ორსული, რომელთაც მიმართეს ჩაჩაგვას კლინიკას, აქედან 28 (45,2%) შემთხვევაში (IA ჯგუფი) ორსულობა შეწყდა I ტრიმესტრში და მათ ჩაუტარდათ იმუნოლოგიური პარამეტრების გამოკვლევა პერიფერიულ სისხლში უშუალოდ ორსულობის შეწყვეტისთანავე. აღმოჩნდა, რომ NK უჯრედების CD16+CD56- რაოდენობა მომატებული იყო 36,5% +/-1.72 -მდე, საკონტროლო (IIA) ჯგუფთან შედარებით, სადაც ის 27,5% იყო ($p < 0,05$). მისი ექსპრესიის დიაგნოსტიკური სიზუსტე შეადგენს 79,2% +/- 1.72 ($p < 0,05$), როგორც დადებითი, ასევე უარყოფითი შედეგის შემთხვევაში. 34 (54,8%) შემთხვევაში (IB ჯგუფი) ორსულობა გაგრძელდა, აქედან 31 ქალს ის გაუგრძელდა 39-40 კვირამდე, 2 შემთხვევაში მოხდა მოგვიანებითი აბორტი 20-21 კვირის ვადაზე, ერთ შემთხვევაში კი აღინიშნებოდა ნაადრევი მშობიარობა 34 კვირის ვადაზე. IB ჯგუფის პაციენტებსაც ორსულობის I ტრიმესტრში NK უჯრედები ჰქონდა მომატებული 37%-მდე. საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სადაც ის 27.4% იყო. დიაგნოსტიკური სიზუსტე (Accuracy) როგორც დადებითი, ასევე უარყოფითი შედეგის შემთხვევაში შეადგენს 79,6% ($p < 0,05$). ანუ ორივე ჯგუფში ანამნეზში ჩვეული აბორტების მქონე ქალებს ორსულობის I ტრიმესტრში ჰქონდა მომატებული NK უჯრედების CD16+CD56- პროცენტული რაოდენობა (ცხრილი 1.). ეს მონაცემები შეესაბამება ლიტერატურაში არსებულ აზრს, რომ ნატურალური კილელების მომატება სისხლში შეიძლება იყოს ორსულობის შეწყვეტის მიზეზი [8,9,10]. ზოგიერთ ავტორთა შეხედულება ამ საკითხზე განსხვავებულია, მათ მიაჩნიათ, რომ pNK უჯრედების პარამეტრების განსაზღვრის ღირებულება გაურკვეველია [11]. ჩვენი მონაცემების საფუძველზე ისმევა კითხვა, რატომ მოხდა pNK უჯრედების მომატებული აქტივობის ფონზე რიგ შემთხვევაში ორსულობის შეწყვეტა და რიგ შემთხვევაში კი ორსულობა გაგრძელდა? ამკარაა, რომ pNK უჯრედების მომატება სისხლში მნიშვნელოვანი ფაქტორია, რომელსაც შეუძლია გამოიწვიოს იმუნური სისტემის დისრეგულაცია, რომლის შედეგადაც გარკვეულ პროცენტში ხდება ორსულობის ადრეულ ვადაზე შეწყვეტა. ამიტომ, ჩვენ შევეცადეთ დაგვედგინა ურთიერთკავშირი pNK უჯრედების და ციტოკინ TNF α -ს შორის.

ცნობილია, რომ pNK უჯრედები მონაწილეობას იღებენ ორგანიზმის იმუნორეგულაციის პროცესში და მათმა მომატებამ შეიძლება გამოიწვიოს იმუნური პარამეტრების დისრეგულაცია და მიგვიყვანოს ორსულობის შეწყვეტამდე [12]. ასე დადგენილია, რომ pNK უჯრედები ამცირებენ სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორის TNF α პროდუქციას, რაც ხელს უწყობს ორსულობის ნორმალურ განვითარებას [13,14].

ჩვენი მონაცემებით, IA ჯგუფში TNF α იყო მომატებული 39,0 pg/ml +/- 3.82 -მდე, IB ჯგუფში კი 35,1 pg/ml +/- 3.3-მდე (P<0,05), სხვაობა ჯგუფებს შორის სარწმუნოა (ნორმა <20 pg/ml-მდე). საკონტროლო და შესადარებელ ჯგუფებში (IIA და IIB) TNF α -ს რაოდენობა უახლოვდება მაქსიმალურად დასაშვებ ნორმას.

ცხრილი 1. იმუნოლოგიური კვლევის მონაცემები I ტრიმესტრში ჩვეული აბორტების მქონე ქალთა სისხლში

ორსულები	ტესტის შედეგი	Group		OR	Se	Sp	საშუალო 95%CI		P
		IA	IIA	95%CI	95%CI	95%	IA	IIA	
CD16bright	დადებითი	22	4	14,7	79%	80%	36.5 ±1.72	27.5±0.1	<0.05
CD56dim	უარყოფითი	6	16				23.0 ±0.61	20.4±0.6	
TNFa	დადებითი	14	4	4	50%	80%	39 ±3.82	27.5±0.09	<0.05
	უარყოფითი	14	16				11.6±1.10	11.3 ± 0.6	
		IB	IIB				IB	IIB	
CD16bright	დადებითი	28	5	14.00	82%	75%	37.0 ±1.80	27.4±0.80	<0.01
CD56dim	უარყოფითი	6	15				23.0±1.83	20.0±0.26	
TNFa	დადებითი	13	5	1.86	38%	75%	35.1±3.3	23.4±0.16	<0.01
	უარყოფითი	21	15				13.7±1.06	12.2±0.09	

TNF α -ს ექსპრესიის დიაგნოსტიკური სიზუსტე ორსულობის შეწყვეტის დროს შეადგენს 62,5%, როგორც დადებითი, ასევე უარყოფითი შედეგის შემთხვევაში.

პროგრესირებადი ორსულობის დროს TNF α -ს ექსპრესიის როგორც პოზიტიური, ასევე ნეგატიური შედეგის არსებობის ალბათობა სარწმუნოდ არ განსხვავდება საკონტროლო ჯგუფის ანალოგიური მაჩვენებლის არსებობის ალბათობისგან. უნდა აღინიშნოს, რომ IB ჯგუფში TNF α მომატებული ჰქონდა მხოლოდ 13 ორსულს, აქედან 2 შემთხვევაში ორსულობა შეწყდა 20-21 კვირის ვადაზე. 21 (61,7%) ორსულს TNF α -ს საშუალო რაოდენობა იყო შემცირებული და შეესაბამებოდა დასაშვებ ნორმებს - 13,7pg/ml (P<0,05). აღნიშნულიდან გამომდინარე TNF α -ს რაოდენობის შემცირება pNK უჯრედების მომატების პირობებში მნიშვნელოვანია ორსულობის ნორმალური მიმდინარეობისათვის. TNF α -ს მომატება კი შეიძლება იყოს ერთ-ერთი ფაქტორი, რომელიც ნეგატიურად მოქმედებს იმუნოსუპრესიის ფორმირებაზე, კავშირშია დედის იმუნური სისტემის პრედომინანტურ ციტოტოქსიურობასთან და პროვოცირებს ორსულობის შეწყვეტას [14].

ამგვარად, ჩვეული აბორტების მქონე ორსულებს, ორსულობის I ტრიმესტრში სარწმუნოდ მომატებული აქვთ NK უჯრედების ციტოტოქსიური ფენოტიპი CD16+CD56- და მასთან ურთიერთკავშირში მყოფ ინტერლეიკინების TNF α -ს კონცენტრაცია. ჩვეული აბორტების მქონე ქალთა სისხლში მომატებულია NK უჯრედების ციტოტოქსიური აქტივობა 36%-37%-მდე, რაც წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს, რომელსაც შეუძლია გამოიწვიოს იმუნური სისტემის დისრეგულაცია, რომლის შედეგად გარკვეულ პროცენტში (45,2%) ხდება ორსულობის ადრეულ ვადაზე შეწყვეტა.

პერიფერიულ სისხლში NK უჯრედების აქტივობის მომატების ფონზე პროგრესირებადი ორსულობის დროს ჩვეული აბორტების მქონე 61,7% ქალს TNF α -ს რაოდენობა შემცირებულია და უახლოვდებოდა დასაშვებ ნორმას. მაშინ როდესაც ორსულობის შეწყვეტისთანავე ჩვეული აბორტების მქონე ქალებში სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის რაოდენობა მომატებულია და შეადგენს 39pg/ml, რაც შეიძლება ნეგატიურად მოქმედებდეს იმუნოსუპრესიის ფორმირებაზე და პროვოცირებდეს ორსულობის შეწყვეტას.

ჩვენი მონაცემები ადასტურებს pNK უჯრედების ურთიერთკავშირს იმუნური სისტემის უჯრედებსა და ციტოკინებს შორის. pNK უჯრედების მომატებული აქტივობის ფონზე მნიშვნელოვნად იცვლება ციტოკინ TNF α -ს თანაფარდობა, რომლის კონცენტრაცია სარწმუნოდ მომატებულია, რაც ხელს უწყობს ორსულობის ადრეულ ვადაზე შეწყვეტას.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Barber D.E. Faure M. Long E.O. LFA-1 contributes an early signal for NK cell cytotoxicity // J. Immunol. 2004; 173:3653-3659.
2. Ticconi C., Pietropolli A., Disimone N. et al. Endometrial Immun Disfunction in Recurrent Pregnancy, Loss // Inf. J Mol Sci. 2019 Nov; 20(21):5332.
3. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation strategies for successful pregnancy. Nat. Med. 2012; 18(12):1754-67.
4. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. – Основные свойства и функции NK клеток человека // Иммунология, 2012; 4: 220-224.
5. Roda Navarro P., Vales-Comez M, Chisholm S.E. et al. Transfer of NKG2D and MICB at the cytotoxic NK cell immune synapse correlates with a reduction in NK cell cytotoxic function // Proc. Natl. Acad. Sci USA 2006; 103(30):258-263.
6. Shapina E., Ratzon R. et al. Primary vs. Secondary recurrent pregnancy loss epidemiological characteristics, etiology and next pregnancy outcome. J. Perinatal Med. 2012; 40(4):389.
7. Flether R.H. Flether S.W., Wagner E.H. Clinical Epidemiology, 1998, 33.
8. Chang-Ching Yen Huann-Cheng Horng, Pen-Hui Wang. Recurrent miscarriage: Are NK cell subsets a good predictor? // J. of Chin. Med. Assoc. 2019; 82:443.
9. Danielsson K., Medically reviewed by Brian Levine. MD. MS FACOG update on April,14.2020
10. Hossein S, Zarnani A.H. Asgarian-Omran H et al. Comparative analysis of NK cell subsets in menstrual and peripheral blood of patients with unexplained recurrent spontaneous abortion and fertile subjects. J. Reprod. Immunol. 2014;103:9-17.
11. Laird SM, Mariee N, Wei L, Li T.C Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ Hum. Reprod. 2011 Jun; 26(6):1331-7.
12. Kwak-Kim J., Bao S. Lee S.K. et al Immunological models of pregnancy loss: inflammation, immune effectors and stress // Am. J. Reprod Immunol. 2014, Aug;72 (2):129-40. doi:10.1111/aji 12234
13. Asher Bashiri, Avi Harlev, Ashok Agarwal. Recurrent Pregnancy Loss // Springer International Publishing Switzerland, 2016, 208.
14. Xiaoxuan Zhao, Yuepeng Jiang, Yunlu Ping et al. Associations between tumor necrosis factor α and interleukin-6 polymorphisms and unexplained recurrent spontaneous abortion risk. A meta-analysis Medicine 2019, 98:46(e17919).

ქეთევან გოცირიძე, ნიკოლოზ კინტრაია, თამარ გოგია

ნატურალური კილერ უჯრედების და სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორის მნიშვნელობა ორსულობის ჩვეულ შეწყვეტაში

ს.ს. ჩაჩავას კლინიკა, თსსუ-ს მეანობა გინეკოლოგიის დეპარტამენტი, „ეკოსისტემა ჰინეო“

რეზიუმე

გამოკვლეულია ანამნეზში ჩვეული აბორტების მქონე 62 ორსული, აქედან 28-ს (პირველი A ჯგუფი) ორსულობა კვლავ შეუნცდა პირველ ტრიმესტრში, 34-ს (პირველი B ჯგუფი) ორსულობა გაუგრძელდა. საკონტროლო ჯგუფი შეადგენს 40 ქალს, რომელთაც ანამნეზში არ ჰქონიათ ჩვეული აბორტი, აქედან 20 (მეორე A ჯგუფი) არაორსული და 20 (მეორე B) ჯანმრთელი ორსული. ორივე ჯგუფში ანამნეზში ჩვეული აბორტების მქონე ქალებს ორსულობის პირველ ტრიმესტრში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ჰქონდათ მომატებული NK უჯრედების CD16+CD56 რაოდენობა (36.5 +/- 1.72% და 37.0 +/- 1.8% P<0.05) ციტოკინ TNF α პირველ A ჯგუფში იყო მომატებული 39.0 +/- 3.82 pg/ml - მდე, პირველი B ჯგუფში 35.1 +/- 3.3 pg/ml (p<0.05). პირველი B

ჯგუფში TNF α მომატებული ჰქონდა მხოლოდ 13 ორსულს (ორს ორსულობა შეუწყდა 20-21 კვირაზე), 21 პროგრესირებადი ორსულობის მქონე ქალს TNF α რაოდენობა შემცირებული ჰქონდა და შეესაბამებოდა დასაშვებ ნორმას. ანუ TNF α -ს შემცირება და pNK უჯრედების მომატების პირობები მნიშვნელოვანია ორსულობის ნორმალური მიმდინარეობისთვის, მისი მომატება კი შეიძლება იყოს ერთ-ერთი ფაქტორი, რომელიც ნეგატიურად მოქმედებს იმუნოსუპრესიის ფორმირებაზე და პროვოცირებს ორსულობის შეწყვეტას.

კეტევან გოცირიძე, ნიკოლოზ კინტრაია, თამარა გოგია

ЗНАЧЕНИЕ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ В ПРИВЫЧНОМ ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

А.О. «Клиника Чачава», ТГМУ департамент акушерства и гинекологии, «экосистема Пинео»

РЕЗЮМЕ

Обследовано 62 женщины с привычным абортom в анамнезе, отсюда у 28 /I А группа/ беременность вновь прервалась в I триместре, у 34 (I В группа) беременность прогрессировала. Контрольную группу составили 40 женщин, без привычного прерывания беременности в анамнезе, из них 20 (II А группа) небеременные и 20 (II В группа) здоровые беременные. В обеих группах в I триместре беременности отмечалось повышение НК клеток – фенотип CD16+CD56-/36,5+1,72% и 37,0+1,8% (p<0,05). Цитокин TNF α в I группе был увеличен до 39,0+3,82pg/ml, а в II В группе его содержание было в пределах допустимых норм и составило 35,1+3,3pg/ml (p<0.05). Снижение TNF α на фоне повышенного содержания Pnk является значительным фактором для нормального течения беременности, а его увеличение может негативно воздействовать на формирование иммуносупрессии и провоцировать прерывание беременности.

