

УДК618.3:618.36-07:612.017.1

©И.А. Панова, А.В. Кудряшова

ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ І ФОРМУВАННЯ КЛІТИН ПАМ'ЯТІ В ПОПУЛЯЦІЇ CD4+ ЛІМФОЦИТІВ ДЕЦИДУАЛЬНОЇ ОБОЛОНКИ ПЛАЦЕНТИ У ЖІНОК З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ ВАГІТНОСТІ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ І ФОРМУВАННЯ КЛІТИН ПАМ'ЯТІ В ПОПУЛЯЦІЇ CD4+ ЛІМФОЦИТІВ ДЕЦИДУАЛЬНОЇ ОБОЛОНКИ ПЛАЦЕНТИ У ЖІНОК З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ ВАГІТНОСТІ. Досліджували закономірність зміни змісту наївних клітин в популяції Т-хелперів, особливості диференціювання клітин пам'яті в популяції Т-хелперів в децидуальній оболонці плаценти у вагітних з гіпертензивними розладами. У децидуальній оболонці плаценти при гестаційною артеріальної гіпертензії та преєклампсії відзначалося підвищення вмісту наївних клітин в популяції Т-хелперів, а диференціювання клітин пам'яті в популяції Т-хелперів обмежувалася формуванням пулу центральних клітин пам'яті.

ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ФОРМИРОВАНИЯ КЛЕТОК ПАМЯТИ В ПОПУЛЯЦИИ CD4+ ЛИМФОЦИТОВ ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. Исследовали закономерность изменения содержания наивных клеток и особенности дифференцировки клеток памяти в популяции Т-хелперов в децидуальной оболочке плаценты у беременных с гипертензивными расстройствами. В децидуальной оболочке плаценты при гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии отмечалось повышение содержания наивных клеток в популяции Т-хелперов, а дифференцировка клеток памяти в популяции Т-хелперов ограничивалась формированием пула центральных клеток памяти.

THE CHARACTER OF DIFFERENTIATION AND DEVELOPMENT OF MEMORY CELLS IN POPULATION OF DECIDUAL CD4+ LYMPHOCYTES IN WOMEN WITH HYPERTENSION DURING PREGNANCY. The alteration of the amount of naive cells and the character of the differentiation of memory cells in population of T-helpers, derived from decidual tissue of women with hypertension, were studied. It was established that in decidual tissue during gestational hypertension and preeclampsia the level of naive lymphocytes in population of T-helpers was increased and cells differentiation in T-helper pool was limited by the development of central memory cells pool.

Ключевые слова: гипертензивные расстройства, Т-хелперы, дифференцировка Т-хелперов.

Ключові слова: гіпертензивні розлади, Т-хелпери, диференціювання Т-хелперів.

Key words: hypertensive disorders, T-helper cells, of T-helper cells differentiation.

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время известно, что иммунные механизмы играют важную роль в развитии беременности, определяя формирование маточно-плацентарного комплекса, обеспечивая сосуществование двух семиаллогенных организмов. Нарушение тех или иных звеньев в сложной цепочке иммунорегуляции ведет к возникновению патологических процессов в системе мать–плацента–плод, в том числе к развитию различных осложнений беременности. В последнее время большое внимание уделяется роли иммунной системы в патогенезе гипертензивных расстройств и протеинурии при беременности [1, 2, 3]. Известно, что популяция CD4+ клеток обладает уникальными способностями регулировать направленность реакций адаптивного иммунитета. Однако данные о дифференцировке субпопуляций Т-хелперов при гипертензивных расстройствах и протеинурии достаточно противоречивы [4, 5].

Цель исследования: выявить новые механизмы развития преэклампсии на основании изучения особенностей дифференцировки Т-хелперов на локальном уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе использована классификация МКБ-10, в которой повышение артериального давления во время беременности выделено в рубрике O10-O16 – «Отеки, протеинурия и

гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде». Основную группу составили 50 беременных женщины в сроке 26–36 недель с гипертензивными расстройствами и протеинурией. В зависимости от выраженности клинических проявлений группа была разделена на подгруппы: в 1 подгруппу вошли 15 женщины с гестационной артериальной гипертензией без значительной протеинурии (уровень АД более 140/90 мм. рт. ст., но менее 160/110 мм. рт. ст.; суточная протеинурия менее 0,3 г/сут.); во 2 подгруппу – 10 женщин с преэклампсией средней степени тяжести (уровень АД более 140/90 мм. рт. ст., но менее 160/110 мм. рт. ст.; суточная протеинурия более 0,3, но менее 5,0 г/сут.); в 3 подгруппу – 10 женщин с тяжелой преэклампсией (уровень АД 160/110 мм. рт. ст. и более, суточная протеинурия более 5,0 г/сут.); в 4 подгруппу – 15 женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией. Контрольную группу составили 20 женщин с неосложненным течением беременности в 26-36 недель гестации. Группа характеризовалась отсутствием гипертензивных расстройств и протеинурии на всех этапах гестации, родов и послеродового периода.

Материалом для исследования служила децидуальная ткань зрелой плаценты. Мононуклеарные клетки

из плацентарных тканей выделяли безферментативным, механическим методом. Фракцию лимфоцитов из лейкоцитарного инфильтрата децидуальной оболочки плаценты выделяли методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина (d-1,078). Исследование популяционного состава CD4+ лимфоцитов производили методом трехцветной проточной цитофлюориметрии на приборе FACScan (Becton Dickinson, США). В CD4+ лимфоцитарном гейте определяли относительное содержание: наивных клеток (Tn, CD45RA+CD62L+); центральных (Tcm, CD45RA-CD62L+), претерминально-дифференцированных (Tem, CD45RA-CD62L-), терминально-дифференцированных (Temra, CD45RA+ CD62L-) клеток памяти. Математическая обработка полученных результатов исследования проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов данных на нормальность распределения. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивалась по непараметрическому критерию U (Манна-Уитни) и по t-критерию. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных лицензионных программ "Statistica 6.0.", "Microsoft Office 2007", "Open Epi", "MedCalc".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Проведенные нами исследования показали, что в группах женщин с гестационной артериальной гипертензией, преэклампсией средней и тяжелой степени по сравнению с контрольной группой отмечалось повышение содержания наивных клеток в популяции децидуальных Т-хелперов ($26,40 \pm 1,12\%$ в группе с гестационной артериальной гипертензией ($p < 0,05$), $22,00 \pm 1,12\%$ в группе с преэклампсией средней степени ($p < 0,05$), $28,43 \pm 1,94\%$ в группе с тяжелой преэклампсией ($p < 0,001$) против $18,18 \pm 1,04\%$ в контрольной группе).

При исследовании содержания клеток памяти в популяции децидуальных Т-хелперов было выявлено достоверное повышение уровня центральных клеток памяти в группах с гестационной артериальной гипертензией ($21,98 \pm 2,19\%$) и с преэклампсией средней степени тяжести ($37,22 \pm 4,45\%$) по сравнению с показателями в контрольной группе ($15,47 \pm 1,47\%$) ($p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно). Кроме того, в популяции децидуальных CD4+ лимфоцитов отмечалось снижение содержания претерминально-дифференцированных клеток памяти при гестационной артериальной гипертензии ($40,35 \pm 3,41\%$), преэклампсии средней ($33,67 \pm 3,95\%$) и тяжелой степени ($43,74 \pm 4,61\%$) по сравнению с контролем ($58,2 \pm 2,0\%$) ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,02$ соответственно).

В группе с ХАГ с присоединившейся протеинурией показатели содержания наивных лимфоцитов и клеток памяти в популяции децидуальных Т-хелперов не отличались от показателей в контрольной группе ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таким образом, основным изменением в характере дифференцировки децидуальных CD4+ лимфоцитов при гипертензивных расстройствах во время беременности следует считать увеличение пула

наивных и центральных клеток-памяти. Как известно, пропорция различных пулов клеток памяти и наивных Т-лимфоцитов в тканях значительно отличается от таковой в периферической крови [6]. Это определяется изменением рецепторного репертуара клеток после прохождения лимфоцитов через эндотелий сосудов [6]. Основную фракцию лимфоцитов в тканях составляют CD62L-негативные клетки, к которым относятся претерминально-дифференцированные и терминально-дифференцированные лимфоциты [6]. Рост содержания наивных и центральных клеток-памяти в популяции децидуальных CD4+ лимфоцитов при гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии мог определяться либо поступлением наивных CD4+ клеток из материнского кровотока, либо экстратимической дифференцировкой Т-хелперов в децидуальной оболочке плаценты.

Считается, что децидуальная оболочка плаценты является своеобразным аналогом лимфоузлов [7]. Предполагается, что ряд цитокинов, продуцируемых на уровне плаценты (онкостатин М, LIF, IL-6, TGF β) способны формировать ниши экстратимической дифференцировки для CD4+ лимфоцитов в децидуальной ткани, а резидентные дендритные клетки плаценты могут контролировать этот процесс [8]. Причем, как показали исследования Huang S.L. с соавт. (2008), при преэклампсии усиливается инфильтрация децидуальной ткани дендритными клетками [9]. Это свидетельствует об их важной роли в презентации АГ и индукции эффекторных реакций при преэклампсии. Вероятно, этим клеткам принадлежит ведущая роль в экстратимической дифференцировке децидуальных CD4+ лимфоцитов с образованием большого пула наивных клеток и последующей их дифференцировкой в Tcm.

В группе женщин с ХАГ и присоединившейся преэклампсией показатели содержания Tn, Tcm, Tem и Temra в популяции децидуальных CD4+ лимфоцитов соответствовали нормативным значениям. Это свидетельствует о том, что при ХАГ участие CD4+ лимфоцитов в патогенезе преэклампсии отличается от такового у женщин без ХАГ.

ВЫВОДЫ. Развитие гестационных гипертензивных расстройств сопровождается изменением характера дифференцировки клеток в популяции Т-хелперов. В децидуальной оболочке плаценты в популяции Т-хелперов повышается уровень наивных клеток и снижается уровень претерминально-дифференцированных клеток памяти при гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии, повышается содержание центральных клеток памяти при гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии средней степени по сравнению с показателями контрольной группы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ. Дальнейшее исследование механизмов регуляции апоптоза периферических и плацентарных лимфоцитов при неосложненной беременности и гестозе открывает новые перспективы в изучении патогенеза данной акушерской патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммуные механизмы развития гестоза / Л. В. Посисеева [и др.]. – Иваново : ОАО «Издательство «Иваново», 2008. – 240 с.
2. Панова И.А. Иммуные механизмы развития гестоза у беременных женщин : автореф. дис.... д-ра мед. наук.– М., 2007. – 46 с.
3. Xia Y., Kellems R.E. Receptor-activating autoantibodies and disease: preeclampsia and beyond // *Expert. Rev. Clin. Immunol.*– 2011.– Vol.7(5).– P. 659–674.
4. Tortladze M., Kintraia N., Sanikidze T. Some considerations of immune metabolism at preeclampsia // *Georgian Med. News.*– 2011. – Vol.201.– P. 24–27;
5. Laresqoit-Servitie E., Gomes-Lopes N., Olson D.M. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia // *Hum. Reprod. Update.*– 2010.– Vol.16(5). – P.510–524.
6. Kruger K., Mooren F. C. T cell homing and exercise // *Immunol. Rev.* – 2007. – Vol. 13. – P. 37–54.
7. Decidua as a site of extrathymic V gamma I T-cell differentiation / S. Hayakawa [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1996. – Vol. 35. – P. 233–238.
8. Ширшев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий. – Екатеринбург: УрО РАН, 2009. – 582 с.
9. Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidual cells / C. J. Lockwood [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172(6). – P. 1571–1579.

Отримано 23.02.2013