

РОЗПОДІЛ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН ТА ЛІМФОЦИТІВ ДЕЦИДУАЛЬНОЇ ТКАНИНИ МАТКИ В ТРЕТЬОМУ ПЕРІОДІ ВАГІТНОСТІ ЛЮДИНИ

Волошин М.А., Куц О.Г.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

РЕЗЮМЕ: встановлено, що дендритні клітини децидуальної тканини доношеної плаценти в основному локалізуються біля якірних ворсинок. Протягом третього триместра вагітності зменшується кількість незрілих Con A^+ -дендритних клітин і зменшується кількість зрілих ATF^+ -дендритних клітин. При вагітності, що супроводжується інфекційним захворюванням, спостерігається збільшення Con A^+ - та ATF^+ -дендритних клітин, на фоні збільшення дендритних клітин проходить збільшення кількості CD8^+ -лімфоцитів і плазматичних клітин, в залежності від природи інфекційного агента.

Ключові слова: дендритні клітини, лімфоцити, плазматичні клітини, децидуальна тканина матки

Вступ. Відомо, що дендритні клітини в материнсько-фетальній зоні контролюють місцевий імунітет і можуть брати участь у формуванні імунітетної толерантності по відношенню до тканин плодового походження та специфічної імунної відповіді. На сьогоднішній момент отримані дані, стосовно дендритних клітин децидуальної тканини матки, стосуються першого триместру вагітності [8]. Основними методами дослідження дендритних клітин є імуногістохімічний, електронномікроскопічний та метод проточної цитометрії. За даними літератури, дендритні клітини децидуальної тканини можуть бути „толерогенного” типу і альтернативного „активуючого” типу [6, 8, 10]. Вони відрізняються морфологією і функціями, що виконують. Такі дендритні клітини виконують роль сенсорів тканинного стресу і тому мають бути на межі материнської і плодової частин плаценти, де завжди відбуваються активні процеси руйнування клітин внаслідок інтенсивної інвазії клітин трофобласту в першому триместрі вагітності. Незрілі дендритні клітини експресують рецептори, які допомагають адсорбувати екзогенні антигени. Такими рецепторами є С-тип лектинових рецепторів маннозного походження – рецептори до лектинів конканаваліну, сочевиці [3, 9]. В процесі дозрівання дендритні клітини формують багаточисленні відrostки, зрілі дендритні клітини переважно презентують антигенний матеріал та індують Т-клітинну імунну відповідь: активують наївні антигенспецифічні Т-хелпери, цитотоксичні CD8^+ -Т-лімфоцити та В-лімфоцити, а також вступають у взаємодію з NK- і NKT-клітинами [4].

До теперішнього часу не вивчалась морфологія і топографія зрілих і незрілих дендритних клітин в децидуальній тканині протягом третього періоду вагітності. Не використовувалися гістохімічні і лектингістохімічні методи дослідження дендритних клітин у децидуальній тканині матки. Не вивчалися кореляційні зв'язки між кількістю дендритних клітин децидуальної тканини матки та кількістю CD8^+ -лімфоцитів і плазматичними клітинами протягом третього триместру вагітності в нормі та при вагітності, яка була ускладнена інфекційними захворюваннями під час третього періоду.

Мета дослідження: вивчення розподілу дендритних клітин децидуальної тканини матки протягом третього триместру вагітності.

Матеріали та методи дослідження. Проведено морфологічне дослідження 46 плацент породіль, одержаних під час пологів живим плодом. Плаценти поділено на дві групи. До першої групи ввійшли 24 плаценти породілей віком 16-29 років з неускладненим перебігом вагітності. До другої групи – 29 плацент породілей віком 18-38 років, вагітність яких була ускладнена інфекційним захворюванням. Для оглядового гістологічного дослідження кусочки плаценти забирали з центральної, парацентральної та периферійної зони і фіксувалися в 10% розчині нейтрального формаліну, заливалися в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 6 мкм фарбувалися гематоксилином і еозином (n=45). На кріостатних зрізах товщиною 10 мкм виявляли дендритні клітини за допомогою реакції на ATF-фазу (за методом Вахштейна-Мейзеля). В процесі реакції утворюються магневі солі ATF, які реагують з ферментом ATF-азою. Продуктами реакції є чорні осадки, за якими виявляються дендритні клітини, багаті на ATF (n=5). Для дослідження дендритних клітин лектингістохімічним методом, після фіксації матеріалу в розчині Буена, ставили лектингістохімічну реакцію по виявленню рецепторів до лектину конканаваліну (Con A) на поверхні цитоплазматичної мембрани клітин із застосуванням комерційного набору „Лектинтест” (м. Львів) (n=36). Паралельно виявляли плазматичні клітини в ході постановки реакції Браше після фіксації шматочків у розчині Карнуа (n=15). Для вивчення топографії цитотоксичних лімфоцитів у матково-плацентарній зоні використовували імуногістохімічний метод із використанням моноклональних антитіл до CD8^+ -рецепторів (фірма “Dako”) (n=30). На умовній одиниці площі децидуальної тканини матки 10000 мкм^2 підраховували загальну кількість Con^+ -клітин, CD8^+ -лімфоцитів і плазматичних клітин. Кількість ATF⁺-клітин (частин клітин, що утримувала ядро) підраховували на умовній площі 100000^2 мкм^2 (Стефанов С.Б., 1988). Цифрові дані обробляли статистично з використанням критерію Стюдента. Результати вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В децидуальній тканині доношеної плаценти (38-40 тижнів вагітності) при лектингістохімічному дослідженні (рис.1) встановлено, що клітини, які несуть рецептори до конканаваліну (Con A^+) розта-

шовуються в базальній частині децидуальної тканини і не зустрічаються на межі материнської та плодової частини плаценти. Рецептори до манози виявляються на поверхні цитоплазматичної мембрани і в самій цитоплазмі. Переважно, Con A^+ -клітини виявляються навколо просвіту судин. Вони мають розміри 20-30 мкм, неправильну форму з трьома-чотирма кутами. Ядра мають багатолопас-

тну форму. Відростки клітин не візуалізуються. На умовну одиницю площі виявляється $1,8 \pm 0,03$ клітини. При обтяжливому анамнезі під час вагітності (перенесеному інфекційному захворюванні протягом третього триместру вагітності – грип, ОРВІ, кандидоз, хламідіоз та ін.) топографія клітин не змінюється, а кількість зростає до $3,6 \pm 0,06$ клітин.

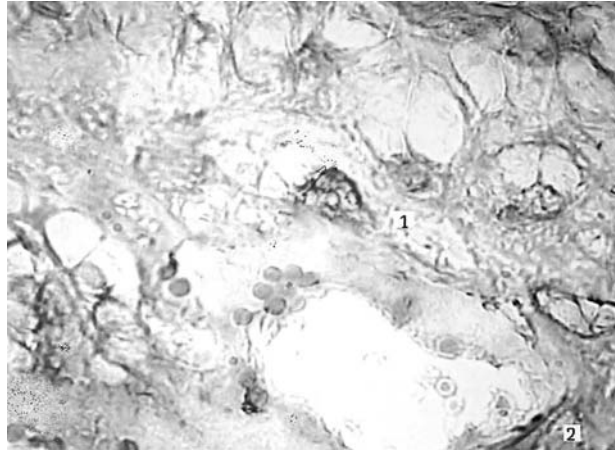


Рис. 1. Базальна пластинка плаценти людини (39 тиждень вагітності). Лектингістохімічний метод. 1. Con A^+ -дендритна клітина. 2. Судина. Ок. 10. Об. 100.

На початку третього триместру вагітності (29 тиждень) у зоні базальної пластинки виявляються поодинокі якірні ворсини калібром 100-120 мкм, біля яких розташовані тіла ATF^+ -клітин, кількість яких становить $1,12 \pm 0,03$ клітини на умовну одиницю площі. ATF^+ -позитивні відростки дендритних клітин виявляються на межі децидуальної пластинки і плодової частини плаценти. Відростки орієнтовані переважно вздовж межі плодової і материнської частини плаценти. ATF^+ -позитивні

відростки мають звивисті контури, що повторює контури латеральної поверхні децидуальної пластинки. Довжина відростків становить 80-90 мкм, товщина – 2-4 мкм. Відростки розташовані нерівномірно вздовж межі материнської і плодової частини плаценти (рис. 2). ATF^+ -відростки розташовуються навколо синцитіоцитотрофобласту якірних ворсин. Між якірними ворсинами не виявлено відростків дендритних клітин. Відростки переважно закінчуються віялоподібними потовщеннями.

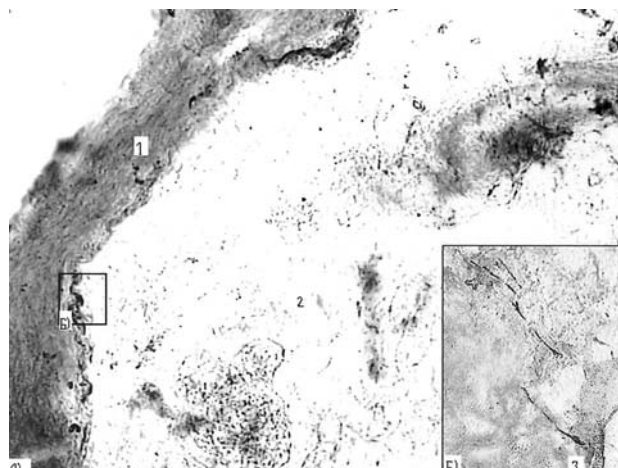


Рис. 2. Плацента людини (29 тиждень вагітності). Метод Вахштейля-Мезеля, заключення у гліцерин-желатин. А) Ок.10, Об. 10: 1. Децидуальна пластинка; 2. Плодова частина плаценти. Б) Ок. 10, Об. 40: 3. ATF^+ -дендритна клітина.

Наприкінці третього триместру вагітності (39-40 тиждень) ATF^+ -клітини виявляються на межі

материнської і плодової частини плаценти. Тіло клітин має вигляд напівмісяця, від якого відходять

3-5 відростків. Кількість клітин становить $2,05 \pm 0,19$ на умовну одиницю площі. Товщина відростків не змінюється в порівнянні з 29 тижнем вагітності. Але на відміну від попереднього строку спостереження дендритні клітини також виявляються на краю децидуальної тканини, яка відокремлюється від стінок матки. Відростки цих клітин розташовуються як вздовж лінії відокремлення від біометрію матки, так і проходять поперек товщини децидуальної тканини. Поперекові відростки мають звивистий характер і закінчуються на межі материнської і плодової частини потовщенням. В плацентах при доношеній вагітності кількість і топографія дендритних клітин не змінюється, але товщина і кількість відростків зростає. Так в середньому кількість відростків становить 5-7, а товщина до 8-10 мкм.

При дослідженні розподілу $CD8^+$ -лімфоцитів встановлено, що вони переважно розташовані на межі децидуальної тканини і плодової частини матки, найбільше біля позаворсинчатого трофобласту. Мають розміри середніх лімфоцитів. Їх кількість на умовну одиницю становить $8,05 \pm 0,99$. При обтяжливій вагітності їх кількість зростає до $12,05 \pm 0,50$ лімфоцитів.

Плазматичні клітини в децидуальній тканині розташовуються ближче до вільного краю тканини, по якому іде відокремлення відпадаючої оболонки. Плазматичні клітини концентруються навколо просвітів судин. У плацентах першої групи їх кількість становить $0,9 \pm 0,03$ клітини. В плацентах другої візуально діаметр судин більший і концентрація плазматичних клітин навколо них також більша – $1,6 \pm 1,1$ клітини.

Таким чином, незрілі дендритні $CD4^+$ -клітини виявляються на початку третього періоду вагітності та майже не зустрічаються наприкінці вагітності, коли тканинний бар'єр починає інтенсивно потоншуватися. Також, в порівнянні з фізіологічно перебігаючою вагітністю при пізніх гестозах, обтяжливому анамнезі кількість $CD4^+$ -клітин зростає з подальшим їх дозріванням і втратою адгезивних і антигенрозпізнаючих рецепторів [9, 11]. Підвищену міграцію незрілих дендритних клітин у децидуальну тканину можливо пояснити змінами в інтенсивності експресії неklasичних рецепторів HLA-G, HLA-E, HLA-F на поверхні клітин трофобласту. Розглядаючи вагітність як „трансплантаційну модель”, імунний конфлікт між материнським і плідним організмами буде формуватися, якщо дендритні клітини почнуть генерувати імунну відповідь, розпізнаючи зміни в експресії класичних і неklasичних рецепторів HLA на клітинах фетального походження. Наприкінці вагітності, при потоншанні гематоплацентарного бар'єру зростає вірогідність контакту материнських лімфоцитів з класичними рецепторами HLA плідного походження. При патологічних станах також послаблюється морфофункціональний стан гематоплацентарного бар'єру, що призводить до підвищення контактної

взаємодії з аллогенами плоду. Дендритні клітини активують NK-, NKT-клітини і $\alpha\beta$ -Т-лімфоцити ($CD8^+$), що позначається на протіканні вагітності [7].

В залежності від умов, зрілі дендритні клітини можуть стимулювати ріст і активацію різних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Отримані дані стосовно зростання кількості $CD8^+$ -лімфоцитів і підвищення морфофункціонального стану дендритних клітин у другій групі спостереження вказує на те, що дендритні клітини здатні представляти антигени в комплексі з молекулами МНС I класу. Такими антигенами є віруси. Інфіковані ними клітини, інтенсивно проліферуючі клітини трофобласту. Клінічні дані щодо зростання кількості $CD8^+$ -лімфоцитів при вірусних захворюваннях вагітною, що призводить до змін у протіканні вагітності [5], узгоджуються з отриманими результатами.

В залежності від природи антигена дендритні клітини здатні експресувати також велику кількість молекул МНС II класу. Дендритні клітини зсувають баланс між підкласами Т-хелперів і впливають на дозрівання В-лімфоцитів, що призводить до зростання кількості плазматичних клітин у другій групі спостереження. З літератури відомо, що при інфекційних захворюваннях вагітною, викликаних Т-незалежними антигенами зростає рівень імуноглобулінів і кількість В-лімфоцитів [1].

Таким чином, незрілі і зрілі дендритні клітини децидуальної тканини можна вважати клітинами одного типу на різних стадіях диференціювання, для яких характерна поетапна міграція, зміна мікрооточення, а також придбання ряду морфологічних і фенотипічних ознак, що сприяє виконанню специфічних функцій. Мігрувавши в децидуальну тканину, незрілі дендритні клітини мієлоїдного походження спочатку виконують функцію захвату і процесингу антигенів. При фізіологічно перебігаючій вагітності такими антигенами будуть аллогенні антигени клітин трофобласту, які не несуть на своїй поверхні класичні молекули МНС, тому і не відбувається індукції Т-лімфоцитів, що можливо розглядати як один із механізмів імунологічної толерантності. Наприкінці вагітності, з потоншенням гематоплацентарного бар'єру, починає формуватися імунологічний конфлікт, що призводить до відміни імунологічної толерантності і є одним із пускових механізмів пологів [2].

Висновки. Враховуючи, що у людини імунологічні взаємовідносини в системі мати-плацента-плід залежать від багатьох факторів, нами був проведений ряд експериментів, які підтверджують, що в материнсько-плодовій інтерфазі розгортаються імунні відповіді природного і адаптивного імунітету, в залежності від змін в імунореактивності материнського чи плодового організмів, і ключовою ланкою в ланцюгах імунної відповіді є дендритна клітина [2].

При вагітності, яка супроводжується інфекційним захворюванням, дендритні клітини концентрують і представляють антигени на своїй поверхні, забезпечуючи необхідні коstimулюючі сигнали, продукуючи цитокіни, таким чином запускаючи і регулюючи адаптивну імунну відповідь, що може

приводити до передчасних пологів. Залежно від природи антигену включаються різні ефектори адаптивної імунної системи – Т- або В-лімфоцити, що впливає на протікання вагітності та формування імунної системи плоду та новонародженого.

ЛІТЕРАТУРА

1. Астраух Н.В., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. и др. Характеристика иммунного ответа в интерфазе мать-плод при гестозе // Медицинская Иммунология. – 2002. – Т.4, №2. – С. 272.
2. Волошин М.А., Куш О.Г. Морфология дендритных клеток плаценты шурів протягом третього триместру вагітності // Журнал академії медичних наук України – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 327-336.
3. Куш О.Г., Волошин М.А. Топографія дендритних клітин в плаценті // Вісник морфології. – 2006. – №12 (6). – С. – 165-167.
4. Макаренкова В.П., Кост Н.В., Шурич М.Р. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета и в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний // Иммунология. – 2002. – №2. – С. 68-76.
5. Романенко Т.Г. Дезадапційний синдром в перинатології // Український медичний часопис. – 2003. – № 5 (37). – С. 45-50.
6. Abraham S., Indrasingh I., Vettivel S. et. al. Gross morphology and ultrastructure of dendritic cells in the normal human decidua // Clin. anat. – 2000. – № 13(3). – P. 177-180.
7. Arck P., Diel J., Clare D. From the Cell Internet: Trophoblast-Recognizing T cells // Biology of Reproduction. – 1999. – № 60. – P. 227-233.
8. Gardner L, Moffett A. Dendritic cells in the human deciduas // Biol. Reprod. – 2003. – №-69. – P. 1438-1446.
9. Kato M., Neil K. T., Fearnley D. et al. Expression of multilectin receptors and comparative FITS-dextran uptake by human dendritic cells // International Immunology. – 2000. – Vol. 12, № 11. – P. 1511-1519.
10. Kämmerer U., Schoppet M., D. McLellan A. et. al. Human Decidua Contains Potent Immunostimulatory CD83+ Dendritic Cells // American Journal of Pathology. – 2000. – № 157. – P. 159-169.
11. Sherbini E.L., Hock B., Fearnley D. et. al. Lectin legand on human dendritic cells and identification of peanut agglutinin positive subset in blood // Cell ummunol. – 2000. – №1. – P.– 36-44.

SUMMARY

THE PART OF DENDRITIC CELLS AND LYMPHOCYTES OF WOMB'S DECIDUAL TISSUE IN THE 3RD PREGNANCY PERIOD OF HUMAN

Voloshin M.A., Kusch O.G.

Was learnt that dendritic cells of decidual tissue of mature placenta, predominantly, situate near anchoring villi. During the 3rd pregnancy period the mature ATP⁺-dendritic cells number increases and immature Con A⁺-dendritic cells number decreases. During the pregnancy which was complicated by infectious illness Con A⁺ and ATF⁺- dendritic cell number increases. On the background of dendritic cells enlargement CD8⁺-lymphocytes and plasmatic cells number increases in depends of nature infectious agent.

Key words: dendritic cells, lymphocytes, plasmatic cells, decidual tissue of mature placenta

УДК 616.65-02:616.681-092

СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАРЕНХИМИ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ У НОРМІ ТА ПІСЛЯ ЇХ КАСТРАЦІЇ

Глодан О.Я.

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, м. Івано-Франківськ

РЕЗЮМЕ: у досліджах на 28 кастрованих статевозрілих лабораторних щурах гістологічним і електроскопічним методами вивчено структуру передміхурової залози. Через 30 діб досліді у тварин-кастратів встановлено виражене зменшення маси передміхурової залози, висоти епітелію секреторних клітин кінцевих відділів залоз, об'єму їхніх ядер та редукцію цитоплазматичних органел.

Ключові слова: передміхурова залоза, кастрація

Вступ. Як відомо, передміхурова залоза є органом-мішенню для статевих гормонів [14, 15, 16]. Однак особливості її структурних змін, зокрема субмікроскопічних при різноманітних гормональних дисбалансах в органі вивчені не достатньо [1, 2, 5, 6]. Хоча за останні роки опубліковані дані стосовно впливу на яєчко різноманітних патологічних станів передміхурової залози [12, 13], але

вони не є повними, незважаючи на їх важливість для вирішення окремих питань патогенезу чоловічої неплідності. Вивчено також субмікроскопічні зміни залозистого компонента передміхурової залози чоловіків при її доброякісній гіперплазії [10]. Враховуючи ці обставини, вважаємо нашу роботу актуальною.