

вещества позвонков крыс трех возрастных групп, подвергавшихся действию повторяющихся поперечных гравитационных перегрузок. Установлено, что гипергравитация не оказывает значительного влияния на изучавшиеся показатели при малой кратности действия. Существенные изменения возникают после 60-ти сеансов моделирования перегрузок. Они проявляются увеличением объема костной ткани с высокой степенью соединенности трабекулярной сети у двухмесячных крыс и ее разобщенностью, сочетающейся с истончением и уменьшенной плотностью расположения костных трабекул у шести- и двенадцатимесячных животных.

Ключевые слова: гравитационные перегрузки, позвонки, микроархитектоника, возраст.

УДК 611.71/.72:531.113:611.068

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МІКРОАРХІТЕКТОНІКИ ГУБЧАСТОЇ РЕЧОВИНИ ХРЕБЦІВ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ГРАВІТАЦІЙНИХ ПЕРЕВАНТАЖЕНЬ

Кутя С.А., Пікалюк В.С., Верченко І.А., Кодіров М.М.

Резюме. В статті наводяться результати гістоморфометричного дослідження мікроархитектоники губчастої речовини хребців трьох вікових груп, що зазнавали впливу гравітаційних перевантажень. Встановлено, що гіпергравітація не впливає значно на показники, що досліджувалися, при малій кратності дії. Суттєві зміни виникають після 60-ти сеансів моделювання перевантажень. Вони проявляються збільшенням об'єму кісткової тканини з високою ступенем з'єднаності трабекулярної сітки у двомісячних щурів та її роз'єднаністю, у поєднанні із зтоншенням та зменшеною щільністю розташування кісткових трабекул у шести- та дванадцятимісячних тварин.

Ключові слова: гравітаційні перевантаження, хребці, мікроархитектоника, вік.

UDC 611.71/.72:531.113:611.068

AGE-OLD FEATURES OF MICROARCHITECTONICS OF SPONGY MATTER OF RATS'S VERTEBRAE ARE AT ACTION OF GRAVITATION OVERLOADS

Kutya S.A., Pikalyuk V.S., Verchenko I.A., Kodirov M.M.

Summary. Article contains results of investigation of cancellous bone microarchitectonics in three age groups rats, subjected to gravitational overloads. Bone histomorphometry was used. It is revealed that hypergravity has no significant effect when low multiplicity. Essential changes were found after sixth sessions. In 2-month-old rats increased bone volume and high degree connectivity were observed. In 6- and 12-month-old rats disconnection and thinning of trabeculae with decreased their density were detected.

Key words: gravitational overloads, vertebrae, microarchitectonics, age.

Стаття надійшла 18.03.2011 р.

УДК 618.36-091:618.33.-007.12

О.Г. Куш, М.А. Волошин

РОЛЬ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ В ПІДТРИМЦІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Лектингістохімічна характеристика будови та морфогенезу органів і тканин в ранньому післянатальному періоді в нормі і в експерименті», номер держ.реєстрації 0109U003986.

Вступ. Довгий час проблема імунологічної толерантності між материнським організмом і плодом залишалася до кінця не вирішеною проблемою біології та імунології. Чому плацента і плід, як аллотрансплантат не відторгаються? Питання дало поштовх для створення багатьох гіпотез. В практичній медицині вирішення цього питання має значення для уникнення таких клінічних станів, як безпліддя, аборт, токсемія, хоріокарцинома, тощо.

На сьогодні відомо, що одну із вирішальних ролей у формуванні форми імунної відповіді при імплантації, виношуванні та пологах відіграють антигенпрезентуючі клітини. Взаємодія між організмами матері і плоду зводиться, в кінцевому результаті, до взаємодії їх клітин [3]. Дендритні клітини є важливою складовою імунної системи плаценти, що обумовлює їх багаточисельними регуляторними та ефекторними функціями. Плюрипотентність плацентарних дендритних клітин полягає, з одного боку, в презентації антигена лімфоцитам і активації імунної відповіді, а з іншого в розвитку імунологічної толерантності материнського організму по відношенню до плоду завдяки: контролю над динамічністю між Th1/ Th2-лімфоцитами, балансом і регуляцією активації відповіді аутологічних NK-клітин, що розпізнають клітини трофобласту [2].

На сучасному етапі розвитку імунології, спираючись на великий фактичний матеріал, ми висуваємо свою гіпотезу – про роль лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою в підтримці імунологічної толерантності материнського

організму по відношенню до плоду.

Мета дослідження: вивчити роль лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою в підтримці імунологічної толерантності в системі мати-плацента-плід.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено морфофункціональне дослідження 46 плацент породіль, одержаних під час пологів живим плодом. Плаценти поділено на дві групи. До першої групи ввійшли 24 плаценти породіль з неускладненим перебігом вагітності. До другої групи – 29 плацент породіль, вагітність яких була ускладнена інфекційним захворюванням. Для оглядового гістологічного дослідження кусочки плаценти фіксувалися в 10% розчині нейтрального формаліну, заливалися в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 6 мкм фарбувалися гематоксиліном і еозином (n=45). На криостатних зрізах товщиною 10 мкм виявляли дендритні клітини за допомогою реакції на АТФ-фазу (за методом Вахштейна-Мейзелю). Кількість АТФ+клітин (частин клітин, що утримувала ядро) підраховували на умовній площі 100000² мкм (Стефанов С.Б., 1988).

Для вивчення топографії цитотоксичних лімфоцитів в матково-плацентарній зоні використовували імуногістохімічний метод з використанням моноклональних антитіл до CD8⁺-рецепторів (фірма "Dako") (n=30). На умовній одиниці площі децидуальної тканини матки 10000 мкм² підраховували кількість CD8⁺-лімфоцитів.

Враховуючи, що у людини імунологічні взаємовідносини в системі мати-плацента-плід залежать від багатьох факторів, були проведені анатомо-експериментальні дослідження на щурах протягом третього періоду вагітності.

Об'єктом дослідження стали 83 плаценти щурів племені Vistar на 18-у, 20-у, 22-у добу вагітності і на час пологів.

Тварини були поділені на три групи. Перша група – інтактна. Тварин другої групи експериментальної групи імунізували комерційним стафілококовим анатоксином за методикою В.А. Сіліна та ін. Третя група тварин – контрольна. Тваринам вводили фізіологічний розчин. Матеріал фіксували в розчині Буена. Для виявлення цитотоксичних лімфоцитів обробку гістологічних зрізів проводили кон'югатом лектин слимака-пероксидаза хрину (НРА-НRP) із застосуванням комерційного набору „Лектинтест” (м. Львів). Для кількісного виявлення цитотоксичних лімфоцитів в децидуальній тканині матки на умовній площині 100000мкм² підраховували кількість НРА⁺-лімфоцитів (Стефанов С.Б., 1988).

Цифрові данні обробляли статистично з використанням критерію Стьюдента. Результати вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. На початку третього триместру вагітності жінок (29 тиждень) в зоні базальної пластинки виявляються поодинокі якірні ворсини калібром 100-120 мкм, біля яких розташовані тіла АТФ⁺-клітин, кількість яких становить $1,12 \pm 0,03$ клітин на умовну одиницю площі. АТФ⁺-позитивні відростки дендритних клітин виявляються на межі децидуальної пластинки і плодової частини плаценти. Відростки орієнтовані переважно вздовж межі плодової і материнської частини плаценти. АТФ⁺-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. АТФ⁺-відростки розташовуються навколо синцитіоцитотрофобласту якірних ворсин. Між якірними ворсинами не виявлено відростків дендритних клітин. Відростки переважно закінчуються віялоподібними потовщеннями.

Наприкінці третього триместру вагітності (39-40 тиждень) АТФ⁺-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.

При дослідженні експериментального матеріалу встановлено, що на 18-у добу вагітності дендритні клітини плаценти шурів розташовані, переважно, в сполучній зоні плаценти, на межі материнської і плодової частини плаценти та між сполучною зоною і лабиринтною. Таке розташування є закономірним. Це місце контакту тканин різних за походженням та різних за антигенним репертуаром. Дендритні клітини нерівної форми, розмірами 15-20 мкм. Ядра – світлого тону і мають хвилясті контури. Ядра клітин виявляються на межі компактного шару материнської частини плаценти і сполучною зоною плодового походження. Від ядер відходять відростки, що йдуть вздовж межі материнської

і плодової частини плаценти, і поперек сполучної зони, оточуючи гігантські трофобластичні клітини. Відростки, що йдуть вздовж межі материнської та плодової частини мають значну подовженість і вони більш потовщенні, але менш звивисті, ніж ті відростки, які проходять скрізь шар клітин трофобластичного походження та мають ниткоподібну форму. В деяких випадках відростки дендритних клітин на кінцях мають багатоморфне потовщення: гудзикове, віялоподібне та ін., за рахунок яких вони контактують із децидуальними клітинами компактного шару і з клітинами трофобласту, а також між собою. Нерідко дендритні клітини розташовуються попарно. Клітини розташовані, приблизно, рівномірно, через однакові проміжки – 10-12 мкм.

На 20-у добу вагітності кількість дендритних клітин на умовну одиницю площі зростає, в порівнянні з попереднім строком спостереження. Кількість відростків збільшується. Відростки переважно орієнтовані вздовж межі материнської і плодової частини плаценти, а відростки, що йдуть поперек сполучної зони трофобласту стають коротші та товщі. Підвищується функціональна активність клітин. Наприкінці вагітності (22-а доба вагітності) кількість відростків у клітин продовжує зростати. Відростки вже не утворюють на кінцях бляшки, а нагадують мережану структуру в товщі сполучної зони плаценти.

Під час пологів топографія дендритних клітин в плаценті принципово не змінюється. Як і при попередніх строках спостереження, вони локалізуються в сполучній зоні плаценти, товщина якої значно потоншується. Майже повна альтерація шару гігантських трофобластичних клітин супроводжується зростанням кількості АТФ-позитивного матеріалу в сполучній зоні на умовній одиниці площі. Відростки клітин розташовуються настільки щільно, що на межі плодової і материнської частин плацент формують єдину чорну смугу. Відростки коротшають і потовщуються. Поодинокі гігантські трофобластичні клітини повністю оточені відростками дендритних клітин.

При дослідженні цитотоксичних лімфоцитів встановлено, що НРА⁺-лімфоцити виявляються серед епітеліальних клітин залоз децидуальної тканини, на межі материнської та плодової частини плаценти, в сполучній зоні плаценти та в сполучнотканинній стромі трабекул лабіринту. На межі децидуальної тканини і плодової частини плаценти, в периферійній зоні плаценти вони мають великий або середній діаметр лімфоцитів. В децидуальній тканині зустрічаються, переважно, клітини малого діаметру.

На 20-у добу вагітності кількість НРА⁺-лімфоцитів в децидуальній тканині зростає, особливо в компактному шарі, по якому проходить відокремлення плаценти. В сполучній зоні плаценти, особливо, в шарі глікогенових клітин зростає чисельність НРА⁺-лімфоцитів. В стромі трабекул лабіринтного відділу плаценти кількість НРА⁺-лімфоцитів залишається постійною, в порівнянні з попереднім строком спостереження.

На 22-у добу вагітності кількість НРА⁺-лімфоцитів збільшується в материнській частині плаценти та серед гігантських трофобластичних клітин.

На час пологів суттєво змінюється кількість НРА⁺-лімфоцитів в шарі гігантських трофобластичних клітин (їх кількість зростає до 6-7 клітин на умовну одиницю площини).

Після введення стафілококового анатоксину вагітним шурам кількість НРА⁺-лімфоцитів протягом всіх строків спостереження вища в 2-3 рази, ніж в контролі.

Таким чином, на тлі зростання кількості дендритних клітин в плаценті у породіль, зростає кількість CD8⁺-лімфоцитів в основній відпадній оболонці, а в експерименті на фоні зростання морфо-функціонального стану дендритних клітин збільшується кількість НРА⁺-лімфоцитів.

Механізм міграції незрілих дендритних клітин в децидуальну тканину можливо пояснити змінами в інтенсивності експресії неklasичних рецепторів HLA-G, HLA-E, HLA-F

на поверхні клітин трофобласту і „оголенням” класичних рецепторів HLA-A, HLA-B і HLA-C, які є на цитоплазматичній поверхні клітин сполучної стромы трофобласту [5], що може бути при порушенні фетоплацентарного бар'єру. Розглядаючи вагітність як „трансплантаційну модель”, імунний конфлікт між материнським і плідним організмами буде формуватися, якщо дендритні клітини почнуть генерувати імунну відповідь, розпізнаючи класичні і некласичні рецептори HLA на клітинах трофобластичного і фетального походження.

Наприкінці вагітності, при потоншанні фетоплацентарного бар'єру зростає вірогідність контакту відростків дендритних клітин з класичними рецепторами HLA клітин плідного походження, а не з рецепторами трофобластичного походження. При зміні імунологічній реактивності також змінюється морфо-функціональний стан фетоплацентарного бар'єру, що призводить до підвищення контактної взаємодії з аллогенами клітин плоду. Дендритні клітини активують NK-, NKT-клітини і $\alpha\beta$ -Т-лімфоцити (CD8⁺), що позначається на протіканні вагітності [4].

Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти відбувається при дії антигенів на організм вагітної протягом третього триместру вагітності, що підтверджується також літературними даними. [6]. Підтримка імунологічної толерантності дендритними клітинами в таких умовах унеможливується і формується імунна відповідь проти тканин плоду, за механізмом «хазяїн проти трансплантату».

Зрілі дендритні клітини переважно презентують антигенний матеріал та індукують Т-клітинну імунну відповідь: активують цитотоксичні CD8⁺-Т-лімфоцити та вступають у взаємодію з NK- і NKT-клітинами [1].

В залежності від умов, зрілі дендритні клітини можуть впливати на морфо-функціональний стан різних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Отримані дані стосовно зростання кількості цитотоксичних CD8⁺-Т-лімфоцитів у людини і зростання кількості HPA⁺-лімфоцитів в експерименті після дії антигенів на організм вагітної вказує на те, що дендритні клітини здатні представляти антигени в комплексі з молекулами MHC I класу і відмінити дію супресорного KIR-R-рецептору на NK-клітинах. Досліджено, що у людини це молекули MHC I класу локусів HLA-G і HLA-E, які є кілер-інгібіторними рецепторами для натуральних кілерів і антиген-специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів, особливо $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів [7].

Таким чином, при вагітності, яка супроводжується підвищеною реактивністю імунної системи матері внаслідок антигенної дії, дендритні клітини концентрують і представляють антигени на своїй поверхні, забезпечуючи необхідні стимулюючі сигнали, продукуючи цитокини, запускаючи і регулюючи адаптивну імунну відповідь, що може приводити до передчасних пологів.

Висновки.

1. Підтримка імунологічної толерантності в системі мати-плацента-плід визначається станом фетоплацентарного бар'єру.

2. До складу фето-плацентарного бар'єру належать антигенпрезентуючі клітини, морфо-функціональний стан яких визначається кількісним і якісним складом лімфоцитів лімфоїдної тканини асоційованої з плацентою.

Перспективи подальших досліджень. Для поглибленого вивчення будови фето-плацентарного бар'єру передбачається вивчення вивчення субпопуляцій лімфоцитів із застосуванням імуногістохімічного методу.

Список літератури

1. Дендритные клетки в иммунотерапии злокачественных опухолей / Д. Габрилович // Материалы семинара европейской школы онкологии «Immunology for oncologists». – М., 2008. – С. 27–43.
2. Гнатюк М. С. Морфометричне дослідження плаценти при внутрішньоутробному інфікуванні / М. С. Гнатюк, Г. А. Павлишин // Здоровье женщины. – 2005. – № 1 (12). – С. 61–64.
3. An insight into the dendritic cells at the maternal-fetal interface / K. Juretic, N. Strbo, T. Bogovic Crncic [et al.] // AJRI. – 2004. – № 52. – P. 350–355.
4. Arck P. From the Cell Internet: Trophoblast-Recognizing T cells / P. Arck, J. Dietl, D. Clarc // Biology of Reproduction. – 1999. – № 60. – P. 227–233.
5. Billington W. D. The nature and possible functions of MHC antigens on the surface of human trophoblast / W. D. Billington // Reproductive Immunology / ed. : Gupta S. K. – New Delhi : Narosa Publishing House, 1999. – 234 с.
6. HLA-G and immune tolerance in pregnancy / J. S. Hunt, M. G. Petroff, R. H. McIntire, C. Ober // The FASEB Journal. – 2005. – № 19. – P. 681–693.
7. Predominance of Th2-promoting dendritic cells in early human pregnancy deciduas / S. Miyazaki, H. Tsuda, M. Sakai, S. Hori // J. of Leukocyte Biology. – 2003. – Vol. 74. – P. 514–522.

УДК 618.36-091:618.33.-007.12

РОЛЬ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ В ПІДТРИМЦІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД

Куш О.Г., Волошин М.А.

Резюме. Підтримка імунологічної толерантності в системі мати-плацента-плід визначається станом фето-плацентарного бар'єру. До складу фето-плацентарного бар'єру належать антигенпрезентуючі клітини, морфо-функціональний стан яких визначається кількісним і якісним складом лімфоцитів, лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою.

Ключові слова: плацента, лімфоцити, дендритні клітини.

УДК 618.36-091:618.33 - 007.12

РОЛЬ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ В ПОДДЕРЖАННІ ІМУНОЛОГІЧНОГО ТОЛЕРАНТНОСТІ В СИСТЕМІ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД

Куш А.Г., Волошин М.А.

Резюме. Поддержание иммунологической толерантности в системе мать-плацента-плод определяется состоянием фето-плацентарного барьера. В состав фето-плацентарного барьера входят антигенпредставляющие клетки, морфо-функциональное состояние которых определяется количественным и качественным составом лимфоцитов, лимфоидной ткани ассоциированной с плацентой.

Ключевые слова: плацента, лимфоциты, дендритные клетки.

UDC 618.36-091:618.33 - 007.12

Role Of Lymphoid Tissue In The Maintenance Of Immunological Tolerance In The Mother-Placenta-Fetus

Kusch A.G., Voloshin M.A.

Summary. Maintenance of immunological tolerance in the system a mother-placenta-fetus is determined the state of feto-placenta barrier. Antigenpredstavlyayuschie cages the morfo-functional state of which is determined quantitative and high-quality composition of limphocitos enter in the complement of feto-placenta barrier, to limfoidnoy tissue associated with a placenta.

Key words: placenta, limphocity, dendritnye cells.

Стаття надійшла 31.03.2011 р.