

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ КІЛЬКІСТЮ CD5⁺-V₁-ЛІМФОЦИТАМИ В ПЛАЦЕНТІ ТА СТАНОМ ГЕМАТО-ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО БАР'ЄРУ В ПІЗНЬОФЕТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНО ПЕРЕБІГАЮЧИЙ ВАГІТНОСТІ ТА ПІСЛЯ ВПЛИВУ АНТИГЕНІВ**Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)**

Робота є фрагментом НДР кафедри анатомії людини ЗДМУ «Лектингістохімічна характеристика будови та морфогенезу органів і тканин в ранньому і післянатальному періоді в нормі і в експерименті», № держ.реєстрації 0109U003986.

Вступ. На сьогодні існує різноманіття різних гіпотез, що пояснюють розвиток вагітності з імунологічних позицій. Плід по відношенню до материнського організму напововину антигеносумісний, але імунологічної реакції хазяїн проти трансплантату при фізіологічноперебігаючий вагітності не відбувається [2]. Лише при масивному вторгненні мікроорганізмів в організм вагітної або їх персистенція запускає механізм повноцінної активації вродженого, а надалі адаптивного імунітету з боку материнського організму [3].

Одночасно постає питання, а чи можлива імунна відповідь з боку плідного організму в структурі фето-плацентарного комплексу за механізмом трансплантату проти хазяїна. Залишається відкритим питання як змінюється імунологічна реактивність лімфоїдної тканини плоду і, одночасно, лімфоїдної тканини, асоційованої з плідною частиною плаценти при інфікуванні плоду під час вагітності.

Клітини позаплідного походження, по перше, синцитіотрофобласт можуть взаємодіяти з мікроорганізмами в зоні імплантації при висхідному і транспланцентарному шляхах інфікування під час вагітності. Таким чином, трофобласт може функціювати як активний компонент системи вродженого і адаптивного імунітету [10].

З літературних джерел відомо, що на ворсинчастому цитотрофобласті та на клітинах позаворсинчастого цитотрофобласту експресуються TLR2 і TLR4 рецептори (Toll-подібні рецептори розпізнають антигени патогенів (паттерни), які присутні на інфекційних агентах, але як правило, відсутні на клітинах хазяїна). TLR2 рецептор є лігандом до антигенів грамположитивних, грамнегативних бактерій та грибів, тощо. TLR4 розпізнає ліпополісахаридну оболонку грамнегативних бактерій, антигени вірусів, грибів, ендогенні молекули (фібронектин, фібриноген, білки теплового шоку та ін.). Клітини ж синцитіотрофобласту не експресують Toll-подібні рецептори [9].

Натомість, можливо пояснити, як посилюється імунна відповідь при контакті ворсинчастого хоріону з чужорідними антигенами. Тільки ті антигени представляють загрозу для плоду, що подолають TLR-негативний шар клітин синцитіотрофобласту і досягнуть TLR-позитивних клітин цитотрофобласту. Активація TLR на клітинах цитотрофобласту

призводить до експресії великої кількості генів хемокинів і протизапальних цитокінів, що є аттрактантами для клітин вродженого і адаптивного імунітету [6]. Вірогідно, особливо, посилюється імунна відповідь після антигенного впливу на плідний організм в третьому періоді вагітності, коли спостерігається старіння плаценти, а за тим стоншення гемато-фето-плацентарного бар'єру за рахунок генетичнозапрограмованої загибелі клітин цитотрофобласту та утворення синцитіокапілярних мембран.

До системи неспецифічного вродженого імунітету крім клітин трофобласту відносять CD5⁺V₁-лімфоцити плодової частини плаценти. Але на сьогодні недостатньо вивченим є питання їх розподілу в плаценті та їх чисельність. [8].

Не досліджено взаємозв'язок між рівнем CD5⁺V₁-лімфоцитів в плодової частині плаценти та станом гемато-фето-плацентарного бар'єру.

Мета дослідження. Визначити реактивність популяції лімфоцитів вродженої ланки імунітету - CD5⁺-лімфоцитів у ворсинчастому хоріоні у відповідь на антигенну стимуляцію материнського і плідного організмів, в порівнянні з фізіологічноперебігаючою вагітністю і дослідити взаємозв'язок між кількістю CD5⁺-лімфоцитів і станом гемато-фето-плацентарного бар'єру при фізіологічноперебігаючий вагітності та після антигенного впливу на материнський і плідний організм.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено морфологічне дослідження 80 плацент породіль, одержаних після своєчасних пологів живим плодом на 33-40 тижні вагітності. Плаценти поділено на три групи. До першої групи ввійшли 24 плаценти породілей з неускладненим перебігом вагітності. До другої групи – 40 плацент породілей, вагітність яких супроводжувалася антигенним впливом протягом третього періоду вагітності (загострення хронічних інфекцій, ГРВІ, тощо). Третя група – 16 плацент породіль при резус-несумісності. Для гістологічного дослідження шматочки плаценти фіксувалися в 10% розчині нейтрального формаліну. Для оглядової мікроскопії гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином.

Проводили імуногістохімічну реакцію по виявленню CD5⁺-лімфоцитів із використанням моноклональних антитіл фірми „Дако”. На умовній одиниці площі сполучнотканинної стромы термінальних ворсин – 10000 мкм², підраховували їх кількість. Результати обробляли методом варіаційної статистики. Результати вважали статистично вірогідними при p<0,05.

Підраховували абсолютну площу, що припадає на цито- і синцитіотрофобласт на 10000 мкм² методом комп'ютерної мікроденситометрії, із використанням цифрових копій зображення (комп'ютерна програма „Відеотест – Размер 5.0”).

Результати досліджень та їх обговорення.

В групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності абсолютна площа, яка припадає на синцитіо- і цитотрофобласт становить – 358,3±26,3 мм²; в другій групі (після дії антигенів)- 343,0±67,6 мм² абсолютної площі. Площа, яку займають синцитіо- і цитотрофобласт при резус-несумісності становить 306,1±20,4 мм². Синцитіокапілярні мембрани у термінальних ворсинах виявлялися частіше в групах породіль з ускладненим діагнозом, ніж при фізіологічно перебігаючій вагітності. Таким чином, в групах з ускладненою вагітністю гемато-фето-плацентарний бар'єр більш стоншується, ніж в нормі.

CD5⁺-V₁-лімфоцити, що розташовані в сполучній тканині ворсинчастого хоріону плаценти мають великий діаметр, ексцентрично розташоване ядро і широкий обідок цитоплазми. Локалізуються лімфоцити навколо плодових судин і під синцитіокапілярними мембранами в стромі сполучної тканини ворсин. Навколо лімфоцитів виявляється зона просвітлення в тканині. Інколи лімфоцити мають неправильну форму. В стромі ворсин вони тісно контактують з фібробластами і макрофагами.

В групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності їх кількість становить 4,4±0,1; з антигенним впливом протягом вагітності - 5,9±0,1; при резус-несумісності – 6,4±0,2 на умовну одиницю площини.

Таким чином, в групах спостереження з ускладненим перебігом вагітності, просліджується закономірність – на тлі стоншення синцитіо- цитотрофобластичного бар'єру збільшується кількість CD5⁺-V₁-лімфоцитів плідного походження в стромі ворсин, що вказує на посилення імунної відповіді з боку плода на фоні стоншення гемато-фето-плацентарного бар'єру

З літератури відомо, що під час вагітності чужорідні антигени на пряму або опосередковано впливають на виживання клітин трофобласту, в залежності від активації різних TLR рецепторів [5]. Так, активація TLR2 рецептора викликає апоптоз клітин трофобласта, тому, вірогідно, і зменшується абсолютна площа, що припадає на синцитіо- і цитотрофобласт в плацентах жінок з ускладненою вагітністю. Активація, наприклад, TLR4 рецептора призводить до продукції цитокинів, наслідком чого є зростання кількості CD5⁺-V₁-лімфоцитів в стромі ворсин в групах жінок з критичною вагітністю в результаті їх більш інтенсивною еміграцією в плаценту.

Чому зростає кількість саме CD5⁺-лімфоцитів? CD5⁺-V₁-лімфоцити належать до вродженої, архаїчної ланки, імунітету, тому виявлення їх в пренатальному періоді організму і в стромі ворсинчастого хоріону плаценти є закономірністю [4].

CD5⁺-V₁-лімфоцити продукують нормальні антитіла, які в пренатальному періоді, вірогідно, є фактором низькоспецифічного захисту плоду від імунної системи матері а також і від патогенів. Саме для нормальних антитіл притаманна висока пермеабільність, завдяки чому вони достатньо легко транспортуються через гемато-фето-плацентарний бар'єр. Завдяки

нормальним антитілам запобігається розвиток бактеріальних і вірусних інфекційно-запальних захворювань у новонароджених. Особливо це стосується недоношених дітей, чому сприяють онтогенетичні особливості їх імунної системи: незначна трансплацентарна передача материнських IgG до 35-36 тижня гестації; відсутність В2-лімфоцитів у плода; відсутність клітин пам'яті і висока потреба імуноглобулінів в ранньому періоді адаптації [7].

Таким чином, збільшення кількості CD5⁺-V₁-лімфоцитів в групах з ускладненою вагітністю супроводжується стоншенням шару синцитіотрофобласту і цитотрофобласту, що відбувається на тлі антигенної агресії з боку материнського організму. В другій групі спостережень, після перенесеного інфекційного захворювання жінкою протягом третього триместру вагітності, цей процес відбувається на фоні антигенного навантаження мікробного або вірусного походження; в третій групі спостереження – на основі зростання в материнській крові антирезусних антитіл. Тобто нормальні антитіла плода є антитілами до антитіл, або вторинними антитілами. Бар'єрна функція імунних комплексів – антитіло-антитіло, полягає в участі їх в імуноабсорбуючих реакціях. Імуноабсорбуюча функція нормальних імуноглобулінів полягає в утворенні пасток для циркулюючих материнських антигенів (антирезусних антитіл), для цитотоксичних антитіл по антиідіопатичному механізму розпізнавання а також і для мікроорганізмів.

На основі отриманих фактів витікає висновок, що зростання кількості CD5⁺-лімфоцитів в групах спостереження призводить до збиткового синтезу та накопиченню нормальних антитіл, що може впливати на бар'єрну функцію плаценти.

З іншого боку, збиткова кількість нормальних антитіл, плідного походження, в зоні гемато-фето-плацентарного бар'єру, з подальшим їх нашарування у формі імунних комплексів, не виключно, може стати причиною погіршення розвитку вагітності та дефектів формування ембріона та плоду, в наслідок порушення трофічної функції плаценти, що потребує подальшого дослідження.

Згідно концепції – лімфоцит – фактор морфогенезу, витікає заключення, що CD5⁺-V₁-лімфоцитам плаценти плідного походження притаманна морфомодулююча функція, від якої залежить стан гемато-фето-плацентарного бар'єру [1].

Висновки.

1. Визначено, що кількість CD5⁺-V₁-лімфоцитів плідного походження зростає в стромі ворсинчастого хоріону на тлі антигенного впливу на материнський та плідний організм.

2. Доведено, що антигенний вплив на материнський і плідний організм призводить до зменшення абсолютної площі синцитіо і цитотрофобласту ворсинчастого хоріону.

3. Встановлено, що стан гемато-фето-плацентарного бар'єру залежить від морфофункціонального стану синцитіо- і цитотрофобласту та реактивності популяції CD5⁺-V₁-лімфоцитів.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити розподіл TLR рецепторів на клітинах цитотрофобласту плаценти третього періоду вагітності.

Список літератури

1. Волошин М. А. Лімфоцит – фактор морфогенеза / М. А. Волошин // Запорозж. мед. журн – 2005. – № 3 : матеріали наук. – практ. конф. „Роль імунної, ендокринної та нервової системи у процесах морфогенеза і регенерації”. – С. 122.
2. Иммунологическая загадка беременности / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, Ю. С. Анциферова [и др.] // Иваново, изд. МИК, 2005.- 276с.
3. Иммуноморфологическое состояние плаценты у женщин с привычным невынашиванием беременности при действии различных антигенных субстанций / Л. Б. Зубжицкая, Н. Г. Кошелева, О.Н. Аржанова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2005. – № 3. – С. 43–49.
4. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. – СПб.: Наука, 2006.- 261с.
5. Лебедев К.А. Иммунология образаспознающих рецепторов / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009.- 256с.
6. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О. В. Макаров, Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская и [др.] // М.: ГЭОТАР – Медицина, 2007. – 176 с.
7. Полетаев А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология : Избранные лекции. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство» , 2007. – 184 с.
8. Возможные механизмы участия В–1 лимфоцитов в поддержки гестационного процесса / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, Ю. С. Анциферова [и др.] // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 342–343.
9. Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by Toll-like receptors / V.M. Abrahams, P. Bole-Aldo, Y.M. Kim [et al.] // J. Immunol. – 2004. – № 173. - P. 4286-4296.
10. Guleria I. The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy / I. Guleria, J.W. Pollard // nat. Med. – 2000. - № 6. – P. 589-593.

УДК 618.33/36-001.28-056.7:614.73:575

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ КІЛЬКІСТЮ CD5+-В1-ЛІМФОЦИТАМИ В ПЛАЦЕНТІ ТА СТАНОМ ГЕМАТО-ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО БАР'ЄРУ В ПІЗНЬОФЕТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНО ПЕРЕБІГАЮЧІЙ ВАГІТНОСТІ ТА ПІСЛЯ ВПЛИВУ АНТИГЕНІВ

Волошин М.А., Куш О.Г.

Резюме. Встановлено, що стан гемато-фето-плацентарного бар'єру залежить від морфофункціонального стану клітин синцитію і цитотрофобласту, а також кількісного складу CD5+-В1-лімфоцитів в стромі ворсинчастого хоріону плаценти. Антигенний вплив у формі мікробного походження і антирезусних антитіл призводить до стоншення гемато-фето-плацентарного бар'єру, за рахунок зменшення абсолютної площі, що припадає на синцитію- і цитотрофобласт на тлі зростання чисельності CD5+-В1-лімфоцитів в плодовій частині плаценти.

Ключові слова: гемато-фето-плацентарний бар'єр, CD5+-В1-лімфоцити, антиген.

УДК 618.33/36-001.28-056.7:614.73:575

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КОЛИЧЕСТВОМ Cd5+-В1-ЛИМФОЦИТАМИ В ПЛАЦЕНТЕ И СОСТОЯНИЕМ ГЕМАТО-ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА В ПОЗДНЕФЕТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕ ВЛИЯНИЯ АНТИГЕНОВ

Волошин Н.А., Куш О.Г.

Резюме. Установлено, что состояние гемато-фето-плацентарного барьера зависит от морфофункционального состояния клеток синцитио- и цитотрофобласта, а так же от количества CD5+-В1-лимфоцитов в строме ворсинчастого хориона плаценты. Антигенное воздействие микробного происхождения и антирезусных антител приводит к истончению гемато-фето-плацентарного барьера за счет уменьшения абсолютной площади приходящейся на синцитио- и цитотрофобласт на фоне увеличения количества CD5+-В1-лимфоцитов в плодной части плаценты.

Ключевые слова: гемато-фето-плацентарный барьер, CD5+-В1-лимфоциты, антиген.

UDC 618.33/36-001.28-056.7:614.73:575

Interrelation Between Quantity Cd5 +-В1- Lymphocytes In The Placenta And Condition Blood-Feto-Placental Barrier In Late-phetal Period At Physiologically Proceeding Pregnancy And After Influence Of Antigens

Voloshin N.A., Kushch O.G.

Summary. It is established that the state of the blood-feto-placental barrier depends on morphofunctional state of cells and syncytium tsitotrofoblast, as well as the number of CD5+-В1-lymphocytes in the stroma of chorionic placenta. Antigenic effect of microbial origin and antirezusnyh antibodies leads to a thinning of the blood-feto-placental barrier in reducing the set of absolute space attributable to the syncytium and tsitotrofoblast against the backdrop of increasing the number of CD5+-В1-lymphocytes in the fetal part of placenta.

Key words: blood-feto-placental barrier, CD5+-В1-lymphocytes, antigen.

Стаття надійшла 27.07.2011 р.