

диальные отделы сосудов корня сердца в полости околосердечной сумки располагаются на различном протяжении у разных лиц и, по-разному, с различных сторон у одного и того же лица, в виду особо сложного хода переходной складки париетального листка перикарда в висцеральный. Эта переходная складка листков перикарда отдельно окружает артериальные стволы (восходящую аорту и легочной ствол), образуя **артериальную переходную зону**, и отдельно – венозные стволы сосудов корня сердца (легочные и полые вены), формируя венозную переходную зону.

Выявлены крайние формы изменчивости внутриперикардиальных отделов сосудов корня сердца – более длинные и более короткие, при разных по-

ложениях артериальной и венозной переходной зон – **при высоком положении (краниальном) и при низком (каудальном)**. Более длинные отрезки внутриперикардиальных отделов сосудов корня сердца отмечены при глубоких и хорошо выраженных заворотах задней стенки перикарда, при высоком положении переходных зон околосердечной сумки и при долихоморфной форме телосложения. Более короткие отрезки внутриперикардиальных отделов сосудов корня сердца отмечаются при недостаточно выраженных заворотах или при отсутствии их около сосудов, при низком положении переходных зон околосердечной сумки и при брахиморфной формой телосложения.

Список литературы:

1. Хирургическая анатомия перикардиальных каналов и заворотов. Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 1961, 3, 44-48.
2. Хирургическая анатомия задней стенки перикарда. Медгиз, Москва, 1960.
3. Каган И.И. Основы клинической анатомии сердца: учеб.пособие. 2-е изд. / И.И. Каган // Оренбург. -1999.
4. Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека / И.В. Гайворонский. -Спб.: «СпецЛит», 2000. Т.2.
5. Соколов В.В. Сосуды сердца /В.В. Соколов Ростов-на-Дону: Изд. Рост ГМУ, 1997.

Ізмайлова Л.В., Зінов'єв І.Е.

Харківський національний медичний університет

АНАТОМІЯ СУДИН КОРНЯ СЕРЦЯ І ТРАНСПЕРІКАРДІАЛЬНІ ДОСТУПИ ДО НИХ

Анотація

В даний час значно розширюються оперативні втручання і показання до них у тих випадках, які раніше вважалися неоперабельними. Отримано дані щодо уточнення анатомії середостіння. Вивчено доступи до органів і судинам середостіння. Проведено топографо-анатомічне дослідження.

Ключові слова: середостіння, перикард, судини кореня серця, околосердечная сумка, трансперикардіальні доступи.

Izmaylova L.V., Zinoviev I.E

Kharkov National Medical University

VESSELS' ANATOMY OF HEART RADIX AND TRANSPERICARDIAL ACCESSES TO THEM

Summary

Nowadays, there is a significant expansion of operative interposals and indication to them in those cases which were non-operative in the past. Data about elaboration of mediastinum anatomy has got. Accesses to the organs and vessels of mediastinum have studied. The topography anatomic research has done.

Keywords: mediastinum, pericardium, vessels of heart's radix, heart-surrounding sac, transpericardial accesses.

УДК 618.2-07

ИММУНОЛОГИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Казимирко Н.К., Акимова Е.Е., Завацкий В.Ю., Поляков А.С., Татаренко Д.П.
Луганский государственный медицинский университет

Во время беременности и раннего послеродового периода изменяется как количественный, так и качественный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови. Однако говорить о беременности как об иммунодефицитном состоянии вряд ли возможно. К моменту родов действие всех факторов, направленных на поддержание иммунной толерантности к антигенам плода, резко уменьшается, в связи с чем роды можно рассматривать как своеобразную реакцию отторжения.

Ключевые слова: беременность, иммунитет, иммунный ответ, трофобласт, спермин.

Введение. В первые недели беременности происходит перестройка иммунной системы матери и формирования механизмов адаптации к присутствию развивающегося в утробе организма.

Несмотря на то, что эмбрион развивается из яйцеклетки, после оплодотворения генетический код будущего организма состоит из комбинации ДНК матери и отца и является уникальным. Клетки бу-

дущего организма продуцируют собственные белки и иммунные агенты, которые могут взаимодействовать с иммунной системой матери как непосредственно на ранних этапах, так и через гемато-плацентарный барьер после формирования детского места (плаценты).

Во время беременности и раннего послеродового периода изменяется как количественный, так и качественный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови. С начала беременности и в течение всего срока беременности абсолютное количество Т-лимфоцитов и их основных разновидностей (CD4 и CD8) уменьшается. В послеродовом периоде количество Т-лимфоцитов в крови повышается. Эти изменения отражают общую картину изменений иммунной системы в организме матери во время беременности.

Однако говорить о беременности как об иммунодефицитном состоянии вряд ли возможно. Поскольку, несмотря на состояние подавления активности клеток иммунного ответа женщины к клеткам плода, у беременной сохранен динамический антиген-специфический иммунный ответ Т-лимфоцитов, которые отвечают за клеточное звено иммунного ответа. Большое число пролиферирующих Т-лимфоцитов в крови беременной женщины четко определяется уже на 9-10 неделе после зачатия. Эти изменения достигают максимума во втором триместре беременности. После 30 недель беременности почти все пролиферировавшие клетки исчезают. К моменту родов уровень Т-лимфоцитов возвращается к нормальным значениям.

Доказано, что Т-лимфоциты матери распознают антигены плода. Этот антиген-специфический иммунный ответ на отцовские антигены приводит к увеличению количества и накоплению определенных видов Т-лимфоцитов.

Во время беременности в матке содержится большое количество и других клеток, отвечающих за неспецифический иммунный ответ – макрофагов, располагающихся в эндометрии и миометрии. Они содержат рецепторы к эстрогенам- женским половым гормонам, также матка выделяет специальные вещества, которые способствуют миграции макрофагов в область детского места.

Хорошо известна продукция антител против антигенов отца во время беременности. При нормальном развитии беременности отцовские антигены, циркулирующие в крови иммунокомплексы с отцовскими антигенами и свободные антитела к отцовским антигенам определяются с ранних сроков беременности. Иммунный ответ матери направлен против некоторых, но не против всех несовпадающих тканевых антигенов плода.

В настоящее время предполагаются следующие механизмы защитного действия антител к антигенам плаценты при беременности: подавление клеточно-зависимого иммунитета, подавление цитотоксичности клеток-киллеров; поддержка роста и дифференцировки плаценты за счет выработки специфических гормонов; улучшение симптомов аутоиммунных заболеваний; развитие противовирусной защиты плода, в частности против ВИЧ-инфекции [3, с. 118-120].

Было обнаружено несколько белковых молекул, подавляющих выработку клетками-киллерами фактора некроза опухоли (ТНФ), который может повреждать плаценту. Спермин, фактор, в больших количествах присутствующий в плацентарной жидкости, противодействует иммунному ответу матери, подавляя продукцию ТНФ и других провоспалительных белков. Было показано, что для

подавления выработки ТНФ спермином необходим еще один ко-фактор, гликопротеин плазмы плода фетуин. Уровни плода достаточны велики, а соотношение их оптимально для эффективного подавления секреции ТНФ. Фактор ранней беременности (ЕРФ) тоже, по всей видимости, является иммуномодулирующим протеином. ЕРФ является низкомолекулярным белком, который вырабатывается живыми эмбрионами до имплантации. Он появляется в сыворотке крови беременных женщин через 48 часов после оплодотворения, обладает иммуносупрессивным действием и не обнаруживается в случае гибели оплодотворенного яйца. Это чувствительный маркер, отражающий жизнеспособность зародыша.

Подводя итог анализу развития иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом, можно сказать следующее. Трофобласт- эмбриональный листок из которого впоследствии развивается плацента- пролиферирует, внедряется в ткани матки и поступает в кровотоки матери. В результате этого образуются антиотцовские антитела, которые фиксируются на плаценте. Они обладают иммуотропным действием, блокируя эфферентное звено иммунного ответа на местном уровне. Плацента становится иммунологически привилегированной тканью. Трофобласт выступает также в роли иммуносорбента, связывая антитела, являющиеся иммунорегуляторами, и устанавливая иммунный камуфляж, блокирующий эфферентное звено иммунного ответа. К 10 неделям беременности плод становится не просто иммунологическим паразитом, но иммунологическим партнером матери. Это взаимодействие приводит к развитию иммунологического воздействия в организме матери, который оставляет след на всю жизнь. После установки иммунологического симбиоза между матерью и плодом, система становится исключительно устойчивой к неблагоприятным иммунологическим воздействиям. Гормональные и другие события, запрограммированные на конец беременности, приводят к разрыву иммунологического симбиоза. После родов матка восстанавливается и становится готова к следующей успешной беременности от данного отца.

Супрессия специфического звена иммунного ответа матери при беременности не просто сопровождается, но и компенсируется активацией системы неспецифического иммунитета. Это означает, что при беременности возникает новое уникальное равновесное состояние между специфическим и неспецифическим иммунитетом матери, при котором центральной клеткой иммунной адаптации матери становится не лимфоцит, но моноцит.

Активация системы естественного иммунитета во время беременности обеспечивает эффективную защиту организма от большинства бактериальных инфекций. Однако этого часто бывает недостаточно для элиминации внутриклеточных возбудителей, таких как листерии или вирусы [1, с. 126-129].

Роль иммунной системы на ранних этапах беременности. Успешная имплантация, последующая инвазия трофобласта и как следствие развитие беременности являются результатом синхронного взаимодействия множества разнообразных факторов blastocисты и эндометрия. Эндометрий чувствителен к адгезивному воздействию blastocисты в узком промежутке времени, названном в литературе «имплантационным окном», когда должны в полной мере проявиться адгезивные способности клеток эндометрия и трофобласта наряду с благоприятным локальным фоном со стороны иммунной системы матери.

В последние годы стало ясно, что иммунные эффекторный механизмы, находящиеся под регуляторным воздействием гипофизарных гонадотропинов и половых гормонов на локальном уровне являются критическими для успешной имплантации. Развитие эмбриона на ранних этапах гестации обеспечивается специфической перестройкой материнского организма, которая сопровождается морфологическими и функциональными изменениями в иммунной системе [6, с. 124-129].

Иммунные клетки эндометрия и децидуальной ткани. В первые недели беременности популяция лимфоцитов децидуальной оболочки представлена в основном CD14+NK-клетками, CD3+T-лимфоцитами и CD14+-макрофагами. Эти клетки концентрируются в большом количестве в месте имплантации и играют ведущую роль в модуляции локального иммунного ответа.

Основной популяцией лимфоцитов децидуальной оболочки являются так называемые большие гранулярные лимфоциты, NK-подобные светлые клетки особого фенотипа CD56+CD16-CD3-. В отличие от CD56+-клеток периферической крови децидуальные CD56+-клетки не имеют рецептора к Fc-фрагменту иммуноглобулинов III типа, а также значимых количеств Fc-рецепторов I и II типов. Отличительной особенностью этих клеток является низкая цитотоксическая активность и способность к продукции иммунорегуляторных цитокинов и факторов ангиогенеза.

После контакта БГЛ (большие гранулярные лимфоциты) с клетками эмбрионального происхождения они активируются и начинается синтез множества цитокинов, перфоринов, факторов, регулирующих ангиогенез, что, с одной стороны, останавливает избыточную инвазию путём цитотоксичности и индукции апоптоза, с другой – способствует ремоделированию децидуальных артерий и повышению кровотока в формирующемся фетоплацентарном комплексе. Рецепторы NK-клеток можно разделить на 3 семейства: KIR-семейство, семейство лектина C-типа, иммуноглобулиноподобные транскрипты. Все семейства рецепторов NK-клеток содержат активаторные и ингибиторные молекулы.

Роль рецепторов БГЛ является крайне важной на ранних этапах имплантации, так как установлено, что именно они напрямую входят во взаимодействие с антигенами фетального происхождения и участвуют в реализации либо защитных иммунных реакций, либо реакций отторжения при аллоиммунном ответе. Среди подобных рецепторов БГЛ особенно важное значение имеют CD94/NKG2, KIR, ILT. При распознавании антигенов трофобласта происходит взаимодействие рецепторов БГЛ с неклассическими молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса – HLA-G, HLA-E и классической молекулой HLA-C. С этих событий начинается механизм молекулярного распознавания клеток фетального происхождения. От успешности подобного взаимодействия в последующем зависит весь спектр иммуномодулирующих процессов, включая синтез цитокинов, факторов роста, регуляторных протеинов, молекул адгезии [6, с. 124-129].

Основные закономерности системных и местных иммунных реакций при физиологической беременности. Известно, что беременность сопровождается изменением состояния иммунной системы, направленным на сохранение плода. Для объяснения иммунных механизмов поддержания беременности были предложены различные теории, большинство из которых подразумевало наличие супрессии иммунного ответа матери.

На протяжении всего гестационного периода отмечается активация иммунокомпетентных клеток. На основании этих данных была выдвинута гипотеза о наличии активного иммунного ответа со стороны материнской иммунной системы на антигены плода. Развитие активного иммунного ответа подразумевает наличие тонкого баланса между супрессорным и активирующими сигналами и во многом зависит от дифференцировки T-хелперов.

Одной из наиболее популярных теорий иммунологии репродукции, которая господствовала в науке в течение последних лет, была теория Т. Wegmann о сдвиге дифференцировки T-хелперов сторону Th2-клеток при физиологической беременности. Считалось, что преимущественное развитие иммунного ответа по гуморальному типу менее опасно для плода, в то время как Th1-тип иммунного ответа обуславливает потенциально враждебный для плода клеточно-опосредованный иммунный ответ. Однако были получены экспериментальные и клинические данные, не укладывающиеся в рамки этой теории. Оказалось, что выявление в крови повышенного содержания Th1-комплекса цитокинов не всегда коррелирует с неблагоприятным течением и исходом беременности и, наоборот, при акушерской патологии может отмечаться высокий уровень Th2-цитокинов. Однако несмотря на обилие работ в этой области, иммунные механизмы, поддерживающие беременную остаются нераскрытыми.

Нельзя однозначно трактовать наблюдающиеся изменения T-хелперов. В ранние сроки неосложненной беременности в крови и плаценте отмечено повышение внутриклеточного синтеза цитокинов как Th1-типа так и Th2-типа при относительном преобладании Th2-типа иммунного ответа.

Развитие акушерской патологии в III триместре сопровождалось изменением содержания различных популяций T-хелперов в периферической крови женщин. Так, при гестозе уровень периферических CD4+4L-4+-лимфоцитов был значительно выше, чем в группе женщин с физиологическим течением беременности. Причем эти изменения не зависели от степени тяжести развившегося гестоза. Величина соотношения Th1/Th2 в периферической крови при гестозе была достоверно ниже, чем при физиологической беременности, что позволило высказать предположение о преобладании реакций гуморального типа, что может обуславливать проявление аутоиммунных реакций при данной акушерской патологии. Развитие синдрома задержки развития плода (СЗРП) также сопровождалось изменением активности различных популяций T-хелперов. В периферической крови женщин с СЗРП в конце беременности выявлено снижение уровня Th1-лимфоцитов, синтезирующих как интерлейкин-2, так и интерферон. Если при физиологической беременности количество CD4+IL-2+- и CD4+IFN-γ+- периферических лимфоцитов составляло соответственно $8,09 \pm 0,46$ и $9,23 \pm 0,89\%$, то при СЗРП уровень этих клеток снижался до $6,45 \pm 0,47$ и $6,93 \pm 0,44\%$ ($p < 0,05$ в обоих случаях). Односторонние изменения содержания различных типов T-хелперов отмечены и в децидуальной оболочке при наличии СЗРП, что проявлялось снижением количества Th1, которое происходило на фоне уменьшения содержания T-хелперов, синтезирующих IL-4.

Цитокины, продуцируемые Th1 и Th2, определяют характер иммунного ответа, при этом активация Th1 способствует развитию клеточного, а Th2 – гуморального иммунного ответа. С другой стороны, развитие того или иного типа иммунного ответа ассоциируется с определенным цитокиновым фоном.

Выявлен ряд закономерностей изменения синтеза провоспалительных и регуляторных цитокинов, продуцируемых естественными киллерами и клетками фагоцитарного ряда, при беременности. Динамика продукции цитокинов в значительной степени зависит от места локализации клеток-продуцентов. С наступлением беременности на системном уровне резко усиливается продукция провоспалительных цитокинов клетками фагоцитарного ряда, в конце беременности секреторная активность пери-ферических фагоцитов падает. На локальном уровне отмечается противоположная направленность изменений активности макрофагов: в начале беременности происходит угнетение синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, в конце гестационного периода – его усиление. В то же время во время беременности отмечается индукция реакций, направленных на сдерживание воспаления, чему способствовал высокий уровень рецепторного антагониста IL-1 и растворимой формы рецептора IL-1 II типа, препятствующих взаимодействию цитокина с соответствующим рецептором на поверхности эффекторных клеток.

Таким образом, оценка продукции цитокинов различными популяциями Т-хелперов при беременности не только позволяет уточнить физиологические механизмы, определяющие защиту развивающегося эмбриона, но и выявить ключевые моменты нарушений цитокинового каскада при патологии беременности.

Существенная роль в регуляции материнского иммунного ответа во время беременности отводится недавно открытой популяции регуляторных клеток. В настоящее время считается доказанным, что эти регуляторные Т-клетки (Tr) поддерживают иммунологическую толерантность, участвуют в подавлении иммунного ответа на его заключительных стадиях, а также предотвращают развитие аутоиммунных заболеваний и отторжение трансплантата. Усилению активности Tr, продуцирующих IL-10 в крови в начале беременности, что, возможно, обусловлено активацией иммунной системы в этот период и необходимостью сдерживать избыточный иммунный ответ. К концу беременности их роль, по-видимому, снижается как в крови, так и в децидуальной оболочке плаценты. Однако в крови женщин с СЗРП содержание Tr-клеток, продуцирующих IL-10, напротив, повышается.

Результаты многочисленных исследований последних лет отводят плаценте центральную роль в регуляции иммунологического ответа матери. Имплантация и развитие эмбриона в полости матки представляют собой сложный, многоступенчатый процесс, который регулируется огромным числом разнообразных гуморальных факторов, включая гормоны, цитокины.

Считается также, что большую роль в обеспечении иммунорегуляции играют специфические белки беременности, продуцируемые плацентой и плодом. Наступление беременности сопровождается существенным изменением их уровня. Так, содержание гликоделина в сыворотке крови повышается в ранние сроки беременности, достигая максимума к 12-й неделе, в дальнейшем оно снижается, достигая к родам уровня сравнимого с таковым у небеременных женщин. Наоборот, трофобластический глобулин (ТБГ) в ранние сроки беременности обнаруживается в крови в небольших количествах, его содержание повышается к концу беременности, достигая максимального уровня в 36 нед. Особенно быстрый темп прироста наблюдается до 31-й недели, перед родами уровень его падает.

Известно, что взаимодействие клетки с активирующим агентом осуществляется через специфические рецепторы. Были получены приоритетные данные, свидетельствующие о наличии на лимфоцитах и фагоцитах специфических структур, взаимодействующих с ТБГ. Уровень лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к ТБГ, достоверно снижается при угрозе невынашивания беременности, что может использоваться как критерий для раннего прогнозирования данной патологии, а повышение уровня В-лимфоцитов с рецепторами к ТБГ выше 15% является прогностическим критерием развития гестоза.

Как показали исследования, при неосложненной беременности существует возможность регуляции функциональной активности лимфоцитов на системном и локальном уровнях специфическими белками плодового и плацентарного происхождения. Установлено, что при неосложненной беременности инкубация клеток с препаратом ТБГ в целом оказывала иммуносупрессивное действие на децидуальные лимфоидные клетки. После воздействия данного белка в суспензии децидуальных лимфоцитов достоверно снижалось количество CD11b⁺-, CD71⁺- и HLA-DR⁺-клеток. Гликоделин подавлял экспрессию HLA-DR-антигенов децидуальными лимфоцитами. (АФП) оказывал регулирующее апоптоз действие, которое проявлялось в стимуляции экспрессии CD95-молекул децидуальными лимфоцитами независимо от характера течения беременности и состояния плода. При гестозе ТБГ повышал экспрессию HLA-DR-антигенов и увеличивал уровень децидуальных CD95⁺-лимфоцитов; гликоделин и АФП увеличивали содержание CD25⁺-, CD71- и HLA-DR⁺-клеток. Кроме того, АФП дополнительно усиливал экспрессию CD11b-молекул децидуальными лимфоцитами. Учитывая активное влияние специфических белков беременности на функцию иммунокомпетентных клеток беременной женщины и изменения продукции этих белков при различных нарушениях гестационного процесса, предложено внедрение в клиническую практику проведение мониторинга уровня ТБГ, АФП в сыворотке крови для своевременного диагностического прогнозирования развития акушерской патологии.

Активация клеток, наблюдающаяся во время беременности, неизбежно сопровождается одновременным усилением процессов апоптоза. В процессе имплантации эмбриона апоптоз необходим для децидуации маточного эндометрия, адекватного ремоделирования тканей материнской децидуальной оболочки, инвазии развившегося эмбриона и обеспечения иммунной толерантности к беременности.

В начале физиологической беременности происходит активация апоптоза периферических лимфоцитов и моноцитов. В конце беременности имеет место стабилизация процессов апоптоза, но сохраняется высокий уровень клеток, находящихся на поздних его этапах. В плаценте в начале беременности, по-видимому, усиливается элиминация активированных клонов Т-хелперов, а на поздних этапах беременности накапливаются цитотоксические лимфоциты. Вероятнее всего обусловленная апоптозом элиминация активированных клонов клеток является защитным механизмом, поскольку активированные клетки могут быть потенциально опасны для развивающегося плода.

Суммируя достижения в области иммунологии репродукции за последние годы, можно сделать заключение о том, что к наиболее важным механизмам, которые, с одной стороны, предотвращают

реакцию матери на антигены плодового происхождения, а с другой—обеспечивают нормальное развитие тканей плаценты и самого плода, по-видимому, относятся нарушению белоксинтезирующей функции плаценты, цитокинового каскада на системном и локальном уровнях, а также сбалансированной регуляции процессов апоптоза материнских и плодовых клеток.[4, с. 42-45]

Роль регуляторных Т-клеток в формировании иммунной толерантности. Одним из важнейших условий нормального развития беременности является индукция толерантности материнской иммунной системы к плоду. На сегодняшний день накоплено большое количество данных, свидетельствующих о ключевой роли регуляторных Т-клеток в процессах развития и поддержания иммунной толерантности и иммунного гомеостаза в периферических тканях при беременности.

Изучение механизмов толерантности началось в трансплантологии. Первое упоминание регуляторных/супрессорных клеток относится к 1972 г., когда была описана новая популяция Т-лимфоцитов, способных подавлять иммунный ответ. Однако только в 1995 г. были найдены специфические маркеры, позволившие выделить Т-регуляторные клетки в отдельную популяцию.

В настоящее время идентифицировано множество популяций регуляторных клеток, различающихся по фенотипу и механизмам действия. Среди CD4⁺ Т-клеток выделяют, как минимум, три субпопуляции, обладающие характеристиками регуляторных клеток: естественные регуляторные клетки (Treg), регуляторные Т-клетки 1 типа (Tr1) и Т-хелперы 3-го типа (Th3). Есть данные о субпопуляциях регуляторных CD8⁺Т-клеток, однако их функции требуют дальнейшего исследования.

Одной из наиболее изученных популяций являются так называемые естественные регуляторные Т-клетки (nTreg) тимусного происхождения с поверхностным фенотипом CD4⁺CD25⁺ и конститутивной экспрессией транскрипционного фактора Foxp3 (forkhead box p3), ответственного за их регуляторную активность. Для популяции Treg характерно проявление анергии при их прямой стимуляции через Т-клеточный рецептор (TCR). Помимо естественного пути образования, Т-регуляторные клетки с идентичными фенотипическими характеристиками могут формироваться из периферических CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов (pTreg) при воздействии IL-2 и других факторов микроокружения, приводящих к экспрессии Foxp3. Спектр маркеров, специфических для клеток с регуляторными функциями, постоянно расширяется и в настоящее время включает IL-10, CD127, нейрофилин, GITR, CTLA-4. На сегодняшний день оптимальным способом идентификации популяции Foxp3-позитивных Т-регуляторных клеток и проявления ими супрессорной функции является использование маркера CD127^{low}, выявляемого на поверхности CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов.

Популяцию регуляторных Т-клеток 1 типа (Tr1) исходно охарактеризовали в экспериментах на мышах как Т-регуляторные клетки, синтезирующие IL-10. Их основными отличиями от Treg являются способность отвечать на активацию через TCR и отсутствие экспрессии маркеров CD25⁺Foxp3⁺ даже после стимуляции антигенами. Регуляторная функция Tr1 клеток опосредуется локальным синтезом IL-10, ведущим к ингибированию ответов Th1 клеток и снижению уровня продукции провоспалительных цитокинов антигенпрезентирующими клетками.

Т-хелперы 3-го типа (Th3), изученные преимущественно с использованием мышиных моделей, также обладают характеристиками регуляторных клеток. Было показано, что Th3 клетки, ингибирующие пролиферацию и активацию эффекторных Т-клеток, индуцируют дифференцировку Foxp3⁺-регуляторных клеток и таким образом способствуют поддержанию периферической толерантности.

Существует несколько основных предположений о механизмах супрессии, обусловленной регуляторными клетками. Treg клетки тимусного происхождения, так и периферического предотвращают миграцию эффекторных иммунных клеток в орган-мишень и ингибируют их взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками. Супрессорное воздействие Treg зависит от модуляции активирующих (IL-2, CTLA-4) и ингибирующих (GITR, CD28) сигналов, от стимуляции выработки индоламин-2,3-диоксигеназы дендритными клетками, а также от прямого взаимодействия с эффекторными клетками и экспрессии IL-4, IL-10, IL-35. Было показано, что дифференцировка CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺клетки может происходить в результате контактных взаимодействий с другими Treg In vitro посредством изменения продукции цитокинов преимущественно In vivo в ответ на действие эстрогенов, антигенов отцовского происхождения, витаминов.

Представляя основное клеточное звено, обеспечивающее формирование и поддержание периферической толерантности к ауто- и алло-антигенам, регуляторные Т-клетки являются важным компонентом иммунорегуляции беременности.

Основные доказательства роли Treg в формировании иммунной толерантности матери к антигенам плода были получены в экспериментах на мышах. Когда самкам, генетически предрасположенным к абортam, вводили Treg от беременных мышей с нормальным течением беременности, наблюдалось снижение количества абортam. Было показано, что у мышей, начиная со второго дня и до середины беременности, как в периферической крови, так и локально в децидуальной ткани происходит увеличение количества Treg, которое к моменту родов снижается до исходного уровня. У женщин I—II триместров беременности также наблюдалось увеличение количества регуляторных клеток в периферической крови и децидуальной ткани. Существуют данные о том, что у женщин с бесплодием или повторяющимися потерями беременности выявляется пониженное содержание Treg по сравнению с фертильными беременными и небеременными женщинами.

Несмотря на успешное исследование регуляторных Т-клеток в модельных экспериментах, вопрос о механизмах увеличения и распространения их пула во время беременности остается открытым. Гормональные изменения при беременности или смене фаз менструального цикла оказывают прямое воздействие на численность популяции Treg, что было показано для человека и подтверждено в исследованиях на мышах. С увеличением синтеза эстрадиола к моменту овуляции происходит увеличение популяции CD4⁺CD25⁺ клеток, усиление экспрессии ими Foxp3 мРНК и выработки хемокинов, способствующих привлечению, созреванию и локальному сохранению Treg клеток.

Помимо антиген-независимой экспансии Treg, важную роль играют антиген-зависимые процессы, в частности представление антигенов семенной жидкости. В экспериментах на мышах было пока-

зано, что при трансплантации опухолевых клеток донора предварительное представление реципиенту семенной жидкости донора предотвращало отторжение трансплантата, в то время как представление семенной жидкости другого донора, отличающейся по молекулам главного комплекса гистосовместимости, приводило к отторжению пересаженных клеток. Считается, что nTreg клетки подавляют развитие аутоиммунитета, а pTreg клетки ограничивают иммунный ответ на чужеродные антигены, в частности, уменьшают ответ материнской иммунной системы на антигены отцовского происхождения. Предполагается, что присутствие компонентов семенной жидкости во время оплодотворения необходимо для увеличения количества CD4⁺CD25⁺ клеток и индукции иммунной толерантности матери в отношении антигенов плода.

Большой интерес представляет изучение онтогенеза Т-регуляторных клеток. Установлено, что появление субпопуляции CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg в лимфатических узлах развивающегося плода, регистрируемое на сроке 18-20 нед, обусловлено взаимодействием иммунной системы плода с клетками матери, мигрирующими через плацентарный барьер. Показано, что CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg, специфично подавляющие индукцию иммунных реакций на антигены матери, сохраняются и после рождения и обнаруживаются вплоть до подросткового возраста.

Одним из факторов, оказывающих положительное влияние на увеличение популяции регуляторных клеток, является экспрессия лимфоцитами толерогенной молекулы CD200. Согласно современным представлениям, взаимодействие CD200 с рецепторами толерогенных дендритных клеток активирует секрецию ими индоламин-2,3-диоксигеназы, что приводит к формированию регуляторных Т-клеток и индукции периферической толерантности.

Таким образом, оценка содержания регуляторных клеток в периферической крови и секретах репродуктивного тракта женщин позволяет расширить представления о механизмах иммунорегуляции физиологической беременности. [5, с. 24-28]

Заключение. Процесс оплодотворения имеет иммунную природу, поскольку сперматозоид содержит на своей поверхности антиген МА-1, а на прозрачной оболочке яйцеклетки есть специфический рецептор к этому антигену. Экспрессия специфического рецептора к антигену МА-1 может измениться под влиянием многих факторов: стресса, эндогенных белков, способных блокировать его. Та-

ким образом, сам процесс оплодотворения может попадать под влияние разных факторов.

В процессе супружеской жизни у женщины продуцируются антитела к трофобласт-лимфоцит перекрестно-реагирующему (TLX) антигену, который попадает с эякулятом. В дальнейшем, после оплодотворения, эти антитела, принадлежащие к иммуноглобулину класса G (субклассу G1), выполняют функцию блокирующих антител, защищая трофобласт от влияния цитотоксических Т-лимфоцитов, других киллерных клеток и разрушительного действия цитотоксических антител.

Следующим фактором, поддерживающим течение нормальной беременности, является соответствующий гормональный статус. Все процессы, которые происходят после оплодотворения, протекают на фоне влияния многих гормонов и гормоноподобных веществ: белка ранней фазы беременности, бластокинина, прогестерона. В дальнейшем функцию эндокринного органа выполняет также плацента, гормоны которой (хорионический гонадотропин, простагландин Е2) имеют супрессивное влияние на иммунную систему женщины. Преимущественно угнетается локальный иммунный ответ в системе мать-плод, но системный иммунитет также испытывает определенные изменения: уменьшается ИРИ за счёт увеличения количества Т-цитотоксических клеток, выполняющих супрессорную функцию; преобладает функция Т-хелперов 2-го типа. Уменьшение иммуносупрессии начинается лишь с 32-й недели беременности.

Плацента также выполняет транспортную функцию, обеспечивая проникновение в плод иммуноглобулинов, а в организм матери альфа-фетопротеина, имеющего супрессивное действие, клеток трофобласта и эритроцитов плода.

Кроме транспортной и иммунорегуляторной (продукция гормонов), к функциям плаценты относятся также барьерная: плацента сорбирует на себе анти-HLA-антитела, синтезируемые в организме женщины на отцовский гаплотип HLA.

Клетки трофобласта не содержат классических локусов HLA I и II классов, что защищает их от действия Т-киллеров матери. Неклассический локус G I класса HLA ингибирует рецептор естественных киллеров, поэтому последние не принимают участие в отторжении трофобласта.

К моменту родов действие всех факторов, направленных на поддержание иммунной толерантности к антигенам плода, резко уменьшается, в связи с чем роды можно рассматривать как своеобразную реакцию отторжения. [2, с. 45-47]

Список литературы:

1. Веропотвелян П.Н. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности / П.Н. Веропотвелян // Здоровье женщины . – 2013. – № 1(77). – С. 126-129.
2. Елгина С.И. Тиреотропно-тиреоидная система у доношенных новорожденных при физиологической и осложненной беременности / С.И. Елгина // Акушерство и гинекология : науч.-практ. журнал. – 2009. – № 6. – С. 45-47.
3. Куц О.Г. Дослідження P1A-лімфоцитів -хелперів в децидуальній тканині матки породіль / О.Г. Куц // Український морфологічний альманах. – 2010. – № 2. – С. 118-120.
4. Посисеева Л.В. Иммунология беременности / Л.В. Посисеева // Акушерство и гинекология : науч.-практ. журнал. – 2007. – № 5. – С. 42-45.
5. Роль регуляторных Т-клеток в формировании иммунной толерантности при беременности // Акушерство и гинекология : науч.-практ. журнал. – 2013. – № 2. – С. 24-28.
6. Тетраушвили Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше. / Н.К. Тетраушвили // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 2. – С. 124-129.

Казімірко Н. К., Акімова О.Є., Завацький В.Ю., Поляков А.С., Татаренко Д.П.
Луганський державний медичний університет

ІМУНОЛОГІЯ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ

Анотація

Під час вагітності і раннього післяпологового періоду змінюється як кількісний, так і якісний склад імунокомпетентних клітин периферичної крові. Однак говорити про вагітність як про імунодефіцитному стані навряд чи можливо. До моменту пологів дію всіх факторів, спрямованих на підтримання імунної толерантності до антигенів плода, різко зменшується, у зв'язку з чим пологи можна розглядати як своєрідну реакцію відторгнення.

Ключові слова: вагітність, імунітет, імунна відповідь, трофобласт, спермін.

Kazymirko N.K., Akimova E.S., Zavatskiy V.Y., Poliakov A.S., Tatarenko D.P.
Luhansk State Medical University

IMMUNOLOGY OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY

Summary

During pregnancy and early postnatal period changes, both quantitative and qualitative composition of immunocompetent cells of peripheral blood. But to talk about the pregnancy as immunodeficient condition is hardly possible. At the time of delivery the effect of all the factors aimed at maintaining the immune tolerance to the antigens of the fetus, sharply decreases, in connection with than childbirth can be interpreted as a rejection reaction.

Keywords: pregnancy, immunity, immune response, trophoblast, sperminae.

УДК 616.72-002.77.-053.7

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЛЕФЛУНОМІДУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Каушанська О.В., Каньовська Л.В., Трефаненко І.В., Ткач Є.П.
Буковинський державний медичний університет

У даній роботі розглянуті питання застосування препарату лефлуномід при ревматоїдному артриті різного ступеню активності. Зазначається швидкий розвиток ефекту лефлуноміда з достовірним зниженням показників суглобового синдрому і лабораторних параметрів активності запалення через 1 місяць лікування. Ефект лікування наростає протягом 4–5 місяців.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, суглобовий синдром, Т-клітини, поза суглобові прояви, ранкова скутість.

Дослідження патогенезу запального процесу при ревматоїдному артриті (РА) протягом останніх 20 років дозволяють вважати, що Т-клітини грають ключову роль як і розвитку, і у подальшому прогресуванні захворювання [1, с. 29]. Цей погляд на патогенез РА направив зусилля науковців до створення ліків, здатних регулювати проліферацію активованих Т-клітин. Таким новим засобом базисної терапії є лефлуномід (Арава) (виробництва фармацевтичної компанії Aventis, Німеччина), створений спеціально на лікування РА. Лефлуномід пригнічує синтез піримідина de novo, інгібуючи фермент дегідрооротатдегідрогеназу, необхідну для синтезу уридинмонофосфата. Зниження синтезу піримідинових нуклеотидів призводить до гальмування проліферації активованих Т-кліток в фазі G1 клітинного циклу [3, с. 1043] і зміну Т-клітинної аутоімунної відповіді; пригнічується синтез протизапальних цитокінів (інтерферону і ФНО- α), зменшується Т-залежний синтез антитіл В-клітинами [4, с. 636]. Під впливом лефлуноміда відбувається пригнічення чинника транскрипції NF- κ [5, с. 2097] (чинник, необхідний для активації генів, які кодують синтез протизапальних медіаторів), пригнічення ЦОГ-2 [6, с. 120], синтезу молекул адгезії [7, с. 22], підвищення продукції цитокину TGF [8, с. 3079], блокуючого проліферацію

Т- і В-лімфоцитів. Отже, пригнічуючи синтез Т-лімфоцитів, лефлуномід впливає на продукцію антитіл й низки цитокінів, і процеси клітинної адгезії.

Клінічна ефективність лефлуноміда щодо РА підтверджені багатьма мультицентровими рандомізованими контрольованими випробуваннями, що порівнюють лефлуномід з плацебо, метотрексатом і сульфасалазином [9, с. 30].

За хімічною структурою лефлуномід – низькомолекулярне похідне ізоксазола. У шлунково-кишковому тракті й у плазмі лефлуномід швидко перетворюється на активний метаболіт малонітриламід, який 99,38% зв'язується із білками плазми. Період напіввиведення препарату становить від 14 до 18 днів. Виводиться лефлуномід через нирки й шлунково-кишковий тракт на рівних співвідношеннях [10, с. 1139]. Побічні ефекти під час лікування лефлуномідом спостерігаються в 5% пацієнтів і носять переважно легкий чи помірний характер [10, с. 1137]. За сучасними даними, використання лефлуноміда не узгоджується з підвищеним ризиком виникнення злоякісних новоутворень [13, с. 383]. У вересні 1998 р. лефлуномід було ухвалено Міністерством харчової та лікарської промисловості США для використання при РА; відтоді у світі налічується понад 200000 пацієнтів, які приймають препарат для лікування РА [14, с. 32].