

О.Г. Куш, М.А. Волошин

## Імунна система плаценти та її роль у регуляції толерантності при вагітності

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** імунологічна толерантність, плацента, антигенпрезентуючі клітини, лімфоцит.

Морфогенез плаценти, підтримка стану імунологічної толерантності материнського організму до плоду і механізм пологів залежить від імунної регуляції. Імунним механізмом є реактивний стан лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою. Морфологічний взаємозалежний зв'язок між антигенпрезентуючими клітинами і лімфоцитами різних субпопуляцій плаценти є імунним механізмом підтримки імунологічної толерантності в системі мати-плацента-плід.

### Иммунная система плаценты и ее роль в регуляции толерантности при беременности

О.Г. Куш, Н.А. Волошин

Морфогенез плаценты, поддержание иммунологической толерантности материнского организма по отношению к плоду и механизм родов зависит от иммунной регуляции. Иммунным механизмом является реактивное состояние лимфоидной ткани, ассоциированной с плацентой. Морфологическая взаимосвязь между антигенпредставляющими клетками и лимфоцитами разных популяций плаценты является иммунным механизмом поддержания иммунологической толерантности в системе мать-плацента-плод.

**Ключевые слова:** иммунологическая толерантность, плацента, антигенпрезентирующие клетки, лимфоцит.**Патология.** – 2011. – Т.8, №2. – С. 36–38

### Immune system of placenta and regulation of tolerance at pregnancy

O.G. Kushch, M.A. Voloshin

Morphogenesis of placenta, maintenance of immunological tolerance of maternal organism in relation to a foetus and mechanism of labor depend on the immunoregulation. An immune mechanism is the reactive state of lymphoid tissue associated with a placenta. Morphofunctional intercommunication between antigen-presenting cells and lymphocytes of different populations of placenta is the immune mechanism of maintenance of immunological tolerance in the system mother-placenta-foetus.

**Key words:** immunological tolerance, placenta, dendrites cells, lymphocyte.**Pathologia.** 2011; 8(2): 36–38

Морфогенез плаценти, підтримка стану імунологічної толерантності материнського організму до плоду і механізм пологів залежить від психонейроендокринної та імунної регуляції [1]. Найменш дослідженим на сьогодні є механізм імунного контролю виношування плоду при вагітності як аллотрансплантату.

Нині відомо, що до анатомічного бар'єру, що розмежує два різних організми за рецепторами МНС – організму вагітної і плоду, належать ендотелії судин і сполучна тканина ворсинчастого хоріону, клітини цитотрофобласту і синцитіотрофобласту, що не несуть класичні рецептори МНС, нашарування фібриніду на поверхні синцитіотрофобласту. Перераховані компоненти є складовою гемато-плацентарного бар'єру, що реалізується на рівні ворсинчастого хоріону [2]. На межі позаворсинчатого трофобласту в місцях вrostання якірних ворсин у децидуальну оболонку матки вірогідно має бути додатковий фактор тканинного бар'єру, що забезпечуватиме відміну імунної реакції «хазяїн проти трансплантату». Таким фактором мають бути антигенпрезентуючі клітини – ключові клітини в структурі імунного фето-плацентарного бар'єру, що відіграють роль імунної регуляції в підтримці вагітності [3].

На сучасному етапі розуміння феному виношування плоду, як чужорідного організму, сформовано гіпотезу про роль лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, в підтримці імунологічної толерантності материнського

організму відносно плоду. Підґрунтям гіпотези є дослідження будови лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, і пропонується термін – PALT (placenta associated lymphoid tissue) – лімфоїдна тканина, асоційована з плацентою [4].

Досі не досліджено, як морфологічний стан дендритних клітин впливає на стан фето-плацентарного бар'єру і, тим самим, на підтримку імунологічної толерантності в системі мати-плацента-плід. Недостатньо досліджено, як реактивність лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою модулює стан імунологічної толерантності при вагітності. Розуміння питання імунологічної толерантності при вагітності дозволить у практичній медицині вирішити ряд питань для уникнення таких клінічних станів, як безпліддя, спонтанний аборт, токсемія, хоріокарцинома тощо.

#### Мета роботи

Дослідити будову імунної системи плаценти та її роль у забезпеченні імунологічної толерантності в системі мати-плацента-плід.

#### Матеріали і методи дослідження

Проведено морфологічне дослідження 46 плацент породіль, отриманих під час пологів живим плодом. Плаценти поділено на дві групи. До першої групи віднесено 24 плаценти породіль з неускладненим перебігом вагітності; до другої – 29 плацент породіль, вагітність яких була ускладнена інфекційним захворю-

ванням (ГРВЗ, загострення хронічних інфекцій, кандидоз тощо). Для оглядового гістологічного дослідження шматочки плаценти фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 6 мкм фарбували гематоксиліном і еозином. На криостатних зрізах товщиною 10 мкм виявляли дендритні клітини за допомогою реакції на АТФ-фазу (за методом Вахштейна-Мейзеля). Кількість АТФ<sup>+</sup>-клітин з ядром підраховували на умовній площі 100000<sup>2</sup> мкм (С.Б. Стефанов, 1988). Для кількісного і якісного вивчення лімфоцитів плаценти використовували морфометричну сітку Глаголева, підраховували загальну кількість лімфоцитів у децидуальній тканині матки і в стромі ворсин хоріальної частини плаценти на умовну одиницю площі 10000 мкм<sup>2</sup>.

Вивчення топографії цитотоксичних лімфоцитів у матково-плацентарній зоні провели імуногістохімічним методом з використанням моноклональних антитіл до CD8<sup>+</sup>-рецепторів (фірма «Дакко»). На умовній одиниці площі децидуальної тканини матки 10000 мкм<sup>2</sup> підраховували кількість лімфоцитів.

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

Об'єктом дослідження стали 83 плаценти щурів лінії Vistar на 18, 20, 22 добу вагітності та на час пологів. Тварин розподілено на три групи: 1 – інтактна, тварин 2 експериментальної групи імунізували комерційним стафілококовим анатоксином, 3 – контрольна. Матеріал фіксували в розчині Буена. Для виявлення цитотоксичних лімфоцитів обробку гістологічних зрізів проводили кон'югатом лектину слимака – пероксидаза хрому (НРА-НRP) із застосуванням комерційного набору «Лектинтест» (м. Львів). Для кількісного виявлення цитотоксичних лімфоцитів у децидуальній тканині матки на умовній площі 10000 мкм<sup>2</sup> підраховували кількість НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів.

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

### Результати 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<sup>+</sup>-клітин, кількість яких становить  $1,12 \pm 0,03$  клітин на умовну одиницю площі. АТФ<sup>+</sup>-позитивні відростки дендритних клітин виявляються на межі децидуальної пластинки і плодової частини плаценти. АТФ<sup>+</sup>-позитивні відростки мають звивисті контури, що повторює контури латеральної поверхні децидуальної пластинки. Довжина відростків становить 80–90 мкм, товщина – 2–4 мкм.

Наприкінці третього триместру вагітності (39–40 тиждень) АТФ<sup>+</sup>-клітини виявляються на межі материнської і плодової частини плаценти. Тіло клітин має вигляд на-

півмісяця, 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 виявляються на краю децидуальної тканини, що відокремлюється від стінок матки. Відростки цих клітин розташовуються як вздовж лінії відокремлення від міометрію матки, так і проходять впоперек товщини децидуальної тканини. Поперечні відростки звивисті й закінчуються на межі материнської і плодової частини потовщеннями. В плацентах при доношеній вагітності кількість і топографія дендритних клітин не змінюється, але кількість відростків зростає до 5–7, а товщина збільшується до 8–10 мкм.

При дослідженні лімфоцитів основної відпадної оболонки встановлено, що клітини максимально концентруються навколо судин матки, залоз, ближче до вільного краю відпадної оболонки і в місцях вrostання якірних ворсин. Лімфоцити розташовані дифузно або утворюють невеликі скупчення з 4–7 клітин. У породіль, вагітність яких була ускладнена антигенним впливом, протягом третього триместру зростає загальна кількість лімфоцитів децидуальної пластинки матки.

Дослідження розподілу CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів показало, що вони переважно розташовані на межі децидуальної тканини і плодової частини плаценти, найбільше біля позаворсинчатого трофобласту. Мають розміри середніх лімфоцитів. Їх кількість на умовну одиницю становить  $8,05 \pm 0,99$ . При обтяженій вагітності їх кількість зростає до  $12,05 \pm 0,50$ .

Аналіз експериментального матеріалу показав, що у тварин на 18 добу вагітності дендритні клітини плаценти щурів розташовані переважно в сполучній зоні плаценти. Таке розташування є закономірним – це місце контакту тканин різних за походженням і 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 сполучної зони, плодового походження. Відростки від ядер йдуть вздовж межі материнської і плодової частини плаценти і впоперек сполучної зони, оточуючи гігантські трофобластичні клітини. Відростки, що йдуть вздовж межі материнської та плодової частини мають значну подовженість і більш потовщенні, але менш звивисті, ніж ті, що проходять скрізь шар клітин трофобластичного походження та мають ниткоподібну форму. В деяких випадках відростки дендритних клітин на кінцях мають поліморфне потовщення: гудзикове, віялоподібне тощо, за рахунок яких вони контактують з децидуальними клітинами компактного шару та з клітинами трофобласту, а також між собою. Клітини розташовані майже рівномірно, через однакові проміжки – 10–12 мкм. На 20 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 впоперек сполучної зони трофобласту, стають коротшими

та товщи. Підвищується функціональна активність клітин. Наприкінці вагітності (22 доба) 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 у плаценті принципово не змінюється. Майже повна альтерація шару гігантських трофобластичних клітин супроводжується зростанням кількості АТФ-позитивного матеріалу в сполучній зоні на умовній одиниці площі. Відростки коротшають і потовщуються. Поодинокі гігантські трофобластичні клітини повністю оточені відростками дендритних клітин.

Закономірною реакцією на антигенний вплив на організм вагітних шурів є збільшення загальної кількості лімфоцитів у материнській частині плаценти, як і при дослідженні матеріалу, отриманого від людини.

Дослідженнями цитотоксичних лімфоцитів у плаценті експериментальних тварин встановлено, що НРА<sup>+</sup>-лімфоцити виявляються серед епітеліальних клітин залоз децидуальної тканини, на межі материнської та плодової частини плаценти, в сполучній зоні плаценти. Кількість НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів у децидуальній тканині зростає, особливо в компактному шарі, яким проходить відокремлення плаценти на 20 добу вагітності. В сполучній зоні плаценти, особливо в шарі глікогенових клітин, зростає кількість НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів. У стромі трабекул лабіринтного відділу плаценти кількість НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів залишається постійною, в порівнянні з попереднім строком спостереження.

На момент пологів кількість НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів збільшується в материнській частині плаценти та серед гігантських трофобластичних клітин. У шарі гігантських трофобластичних клітин їх кількість зростає до 6–7 клітин на умовну одиницю площини. Після введення стафілококового анатоксину вагітним шурам кількість НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів протягом всіх строків спостереження вища в 2–3 рази, ніж у контролі.

Отже, на фоні зростання кількості дендритних клітин у плаценті породіль зростає кількість CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів в основній відпадній оболонці, а в експерименті на фоні зростання морфофункціонального стану дендритних клітин збільшується кількість НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів. При вагітності, що супроводжується підвищеною реактивністю імунної системи матері внаслідок антигенної дії, дендритні клітини концентрують і представляють антигени на своїй поверхні, забезпечуючи необхідні стимулюючі сигнали, продукують цитокіни, запускаючи і регулюючи адаптивну імунну відповідь, що може призводити до передчасних пологів.

У попередніх роботах продемонстровано, що на фоні дії антигенів на організм вагітної змінюється топографія і кількісний склад інших популяцій лімфоцитів

– CD5<sup>+</sup>V<sub>β</sub>-лімфоцитів; плазматичних клітин, PNA<sup>+</sup>-імунологічно незрілих лімфоцитів, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LHP<sup>+</sup>-регуляторних лімфоцитів, що належать як до вродженої так і адаптивної ланок імунітету. Ці зміни призводять до морфогенетичних змін у структурі плаценти: збільшенню її діаметру і зменшенню товщини, зростанню нашарувань фібриніду, появи синцитіальних бруньок і синцитіокапілярних мембран. Перераховані ознаки є свідченням передчасного старіння плаценти, прискореним стоншенням фето-гемато-плацентарного бар'єру, що закінчується випереджаючими нормативи пологами як у людини, так і в експерименті [5–7]. У такий спосіб реалізується морфогенетична функція лімфоцитів [8].

#### Висновки

1. Морфофункціональний стан лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, є головним чинником, що забезпечує імунологічну толерантність при вагітності.

2. Підтримка імунологічної толерантності при вагітності зумовлена морфофункціональним станом антигенпрезентуючих клітин, що є об'єднуючим елементом вродженої та адаптивної ланок імунітету лімфоїдної тканини асоційованої з плацентою.

3. НРА<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-цитотоксичні лімфоцити виконують морфогенетичну функцію в плаценті, забезпечуючи контроль за структурами фето-гемато-плацентарного бар'єру.

#### Література

1. Benirschke K. Pathology of the Human Placenta / K. Benirschke, P. Kaufmann. – 9 rd ed. – NY: Springer-Verlag, 2006. – 685 p.
2. Федорова М.В. Плацента и ее роль при беременности / М.В. Федорова, Е.П. Калашникова. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
3. Волошин М.А. Морфологія дендритних клітин плаценти шурів протягом третього триместру вагітності / М.А. Волошин, О.Г. Куц // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, №2. – С. 327–336.
4. Волошин М.А. Лімфоїдна тканина, асоційована з плацентою / М.А. Волошин, О.Г. Куц // Таврический медицинский вестник. – 2008. – Т. 11, №3, ч. 1. – С. 24–27.
5. Волошин М.А. Особливості розподілу В-лімфоцитів в децидуальній оболонці матки протягом третього періоду вагітності в нормі та після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином / М.А. Волошин, О.Г. Куц // Світ медицини та біології. – 2006. – №1. – С. 11–13.
6. Волошин М.А. Особливості будови лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, у породіль при фізіологічно перебігаючій вагітності та при змінній імунологічній реактивності материнського та плодового організмів / М.А. Волошин, О.Г. Куц // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, №1. – С. 64–67.
7. Куц О.Г. Дослідження PL4<sup>+</sup>-лімфоцитів-хелперів в децидуальній тканині матки породіль / О.Г. Куц, М.А. Волошин // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 8, №2. – С. 118–120.
8. Волошин М.А. Лімфоцит – фактор морфогенезу / М.А. Волошин // Запоріж. мед. журн. – 2005. – №3: Матеріали наук.-практ. конф. «Роль імунної, ендокринної та нервової системи у процесах морфогенезу і регенерації». – С. 122.

#### Відомості про авторів:

Куц О.Г., д. біол. н., доцент каф. мікробіології, вірусології, імунології ЗДМУ.  
Волошин М.А., д. мед. н., професор, зав. каф. анатомії людини ЗДМУ.

#### Адреса для листування:

Куц Оксана Георгіївна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26.  
Тел.: (0612) 34 26 31. E-mail: service@galaxy.zp.ua