

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА CD8⁺ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ ЦИТОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

© 2019 г. Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова, Н. Р. Раджабова*

*E-mail nailaradjabova@yandex.ru

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия

Поступила: 13.03.2019. Принята: 29.03.2019

Целью работы было установить особенности дифференцировки эффекторных цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) у женщин с угрожающими преждевременными родами (УПР). Обследовано 100 беременных женщин в сроки 24–34 недели: основную группу составили 44 женщины с УПР, группу контроля – 56 женщин с неосложненным течением гестации. Было исследовано относительное содержание CD8⁺ клеток, наивных CD8⁺ клеток (Tn), CD8⁺ клеток памяти: центральных (Tcm), претерминально-дифференцированных (Tem) и терминально-дифференцированных (Temra). Содержание CD8⁺ клеток, продуцирующих Perforin, оценивали в общей популяции лимфоцитов (CD8⁺Perf⁺), а также в популяциях CD8⁺ Tcm, Tem, Temra. Результаты исследования показали, что для женщин с УПР было характерно достоверное повышение относительного содержания CD8⁺ и CD8⁺Perf⁺ клеток. В популяции CD8⁺ лимфоцитов у женщин с УПР достоверно повышалось содержание наивных клеток и имела тенденция к снижению уровня центральных клеток памяти. Кроме того, отмечалось достоверное повышение по сравнению с контролем содержания Perforin-продуцирующих клеток во фракциях Tcm, Tem и Temra клеток памяти.

Ключевые слова: угрожающие преждевременные роды, беременность, цитотоксические Т-лимфоциты, клетки памяти, цитотоксические молекулы, перфорин

DOI: 10.31857/S102872210006975-7

Адрес: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения РФ, научный отдел акушерства и гинекологии. Раджабова Наиля Рустамовна. Тел.: 8905 155 67 27(моб.).

E-mail: nailaradjabova@yandex.ru

Авторы:

Сотникова Н. Ю., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

Борзова Н. Ю., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела акушерства и гинекологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

Раджабова Н. Р., младший научный сотрудник отдела акушерства и гинекологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия.

Преждевременные роды остаются одной из актуальных проблем современного акушерства и имеют множество причин, однако, основным патогенетическим механизмом, через которые они реализуются, является конфликт материнского организма и плода [1]. По данным ли-

тературы преждевременное развитие родовой деятельности во многом ассоциируется с усилением цитотоксических реакций Т-лимфоцитов, обусловленных нарушением иммунной толерантности материнского организма, в ряде случаев в результате инфекционного процесса [2]. Эти данные позволяют предположить, что при преждевременных родах происходит избыточная стимуляция ЦТЛ с последующим формированием эффекторных клеток памяти, обладающих высоким цитотоксическим потенциалом. В настоящее время установлена динамика содержания клеток памяти в популяции ЦТЛ при неосложненной беременности, а также показано, что нарушение их дифференцировки является одним из патогенетических механизмов невынашивания беременности в ранние сроки [3, 4]. Однако, до сих пор нет данных о содержании и функциональной активности этих клеток при УПР.

Целью работы было установить особенности дифференцировки эффекторных цитотоксических Т-лимфоцитов у женщин с угрожающими преждевременными родами.

На базе акушерской клиники Ивановского НИИ МиД им. В. Н. Городкова Минздрава России проводилось обследование 100 беременных женщин в сроки 24–34 недели: основную группу составили 44 женщины с угрожающими преждевременными родами, группу контроля – 56 женщин с неосложненным течением гестации. Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь. Методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCantoII (Becton Dickinson, США) в популяции лимфоцитов исследовали относительное содержание CD8⁺ клеток, наивных CD8⁺ клеток с фенотипом CD45RA⁺CD62L⁺ (Tn), CD8⁺ клеток памяти: центральных CD45RA⁻CD62L⁺ (Tcm), претерминально-дифференцированных CD45RA⁻CD62L⁻ (Tem) и терминально-дифференцированных CD45RA⁺CD62L⁻ (Tetra). Содержание CD8⁺ клеток, продуцирующих Perforin, оценивали в общей популяции лимфоцитов (CD8⁺Perf⁺), а также в популяциях CD8⁺Tcm, Tem, Tetra. Статистическая обработка данных проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения в пакете прикладных лицензионных программ «Statistica 6.0», Microsoft Excel из пакета «Microsoft Office 2007». Для определения достоверности различий величин использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования показали, что для женщин с УПР было характерно достоверное повышение относительного содержания CD8⁺ и CD8⁺Perf⁺ клеток по сравнению с показателями в контрольной группе (p<0,001 в обоих случаях). В популяции CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов у женщин с УПР достоверно повышалось содержание наивных клеток (p<0,05) по сравнению с контролем. Кроме того, отмечалось достоверное повышение по сравнению с контролем содержания Perforin-продуцирующих клеток во фракциях центральных (p<0,02), претерминально-дифференцированных (p<0,001) и терминально-дифференцированных (p<0,05) клеток памяти.

Полученные данные о повышении относительного содержания ЦТЛ, вероятно, в результате повышения уровня наивных клеток, позволя-

ют предположить, что усиление цитотоксических реакций при преждевременных родах может быть одним из патогенетических механизмов, что косвенно подтверждается литературными данными. Однако, повышение содержания эффекторных CD8⁺ клеток памяти, продуцирующих Perforin, свидетельствует о том, что эти же факторы стимулируют проявление их функциональной активности. Накопление Perforin в составе цитоплазматических гранул цитотоксическими Т-клетками происходит по мере их созревания клеток, способных к осуществлению антиген-специфических цитотоксических реакций, в том числе и в отношении антигенов плодового происхождения. Perforin – одна из основных эффекторных молекул цитотоксических Т-лимфоцитов, приводящая к запуску процессов, индуцирующих апоптоз [5]. Таким образом, наше исследование может косвенно свидетельствовать об активации апоптоза на уровне фетоплацентарного комплекса, опосредованного действием эффекторных клеток памяти, у женщин с угрожающими преждевременными родами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Romero R., Chaemsaihong P., Chaiyasit N., Ducheve N., Dong Z., Kim C.J., Kim Y.M., Kim J.S., Qureshi F., Jacques S.M., Yoon B.H., Chaiworapongsa T., Yeo L., Hassan S.S., Erez O., Korzeniewski S.J. CXCL10 and IL-6: Markers of two different forms of intra-amniotic inflammation in preterm labor. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017;78(1):1–62.
2. Lee J., Romero R., Xu Y., Kim J.S., Topping V., Yoo W., Chaiworapongsa T., Mittal P., Hassan S.S., Kim C.J. A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies *Histopathology* 2011; 59(5): 928–38.
3. Кудряшова А. В., Кадырова Л. В. Дифференцировка CD⁺ клеток памяти при беременности. *Российский иммунологический журнал* 2014, 8(17), 1, 79–82. [Kudryashova A. V., Kadyrova L. V. Differentiation of the CD cells of memory during pregnancy. *Russian journal of immunology* 2014, 8(17), 1, 79–82.]
4. Кадырова Л. В., Борзова Н. Ю., Иваненкова Н. И. Особенности дифференцировки Т-лимфоцитов при невынашивании в ранние сроки гестации. / *Российский иммунологический журнал* 2013, 7(16), 2–3, 275. [Kadyrova L. V., Borzova N. Yu., Ivanenkova N. I. Features of differentiation of T-lymphocytes in the miscarriage in early terms of gestation. / *Russian journal of immunology* 2013, 7(16), 2–3, 275]
5. Barry M., Bleackley R. C. Cytotoxic T-lymphocytes: all roads lead to death. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, Vol. 2, no. 6, pp. 401–409.

DIFFERENTIATION OF CD8⁺ LYMPHOCYTES AND THEIR CYTOLYTIC ACTIVITY IN WOMEN WITH THREATED PRETERM LABOR

© 2019 N. Yu. Sotnikova, N. Yu. Borzova, N. R. Radjabova*

*E-mail nailaradjabova@yandex.ru

Federal State Institution "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov" the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia

Received: 13.03.2019. Accepted: 29.03.2019

The aim of this work was to determine the features of differentiation of effector cytotoxic T lymphocytes (CTL) in women with threatened preterm labor. Under observation were 100 pregnant women of 24–34 weeks of pregnant: the main group consisted of 44 women with threatened preterm labor, control group – of 56 women with uncomplicated course of gestation. The relative content of CD8 cells, CD8 naïve cells (Tn), CD8 memory cells: Central (Tcm), preterminal-differentiated (Tem) and terminal differentiated (Temra) was studied in peripheral blood. The content of CD8 cells producing Perforin was assessed in the total population of lymphocytes (CD8 Perf), as well as in populations of CD8 Tcm, Tem, Temra cells. The results of the study showed that women with threatened preterm labor was characterized by a significant increase in the relative content of CD8 and CD8 Perf⁺ lymphocytes. The content of naive cells was significantly increased in the population of CD8 CTLs in women with exercise. In addition, there was a significant increase compared to that in control group the content of Perforin-producing cells in the fractions of Tcm, Tem and Temra cell memory.

Key words: threatened preterm labor, pregnancy, cytotoxic T-lymphocytes, memory cells, cytotoxic molecules, perforin

Authors:

Sotnikova N. Y., MD, head of the laboratory of clinical immunology, Federal State Budget Establishment Institution "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov" at the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia;

Borzova N. Yu., MD, assistant professor, senior researcher of Department of obstetrics and gynecology, Federal State Budget Establishment Institution "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov" at the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia;

Radjabova N. R., ✉ junior researcher of the Department of Obstetrics and Gynecology Neonatology, Federal State Institution "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov" the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia.

E-mail: nailaradjabova@yandex.ru