

ФЕНОМЕН ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Мишарина Л. В., Сотникова Н. Ю., Кудряшова А. В.
Борзова Н. Ю., Васин И. А.

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

При преждевременном прерывании беременности как в 1, так и в 3 триместрах беременности в популяции ЦТЛ отмечался рост уровня эффекторных клеток памяти. Таким образом, преждевременное прерывание беременности ассоциировано с усилением дифференцировки CD8⁺ лимфоцитов до конечных ее этапов.

Ключевые слова: беременность, ЦТЛ, клетки памяти

По литературным данным известно, что при беременности плацентарный барьер не является абсолютно непроницаемым для антигенов плода [1]. Достаточная продолжительность непосредственного контакта материнских лимфоцитов с разнообразными антигенами плода во время гестационного процесса позволяет предположить возможность формирования «иммунологической памяти», сопровождающейся изменением процесса дифференцировки лимфоцитов и формированием особых пулов клеток-памяти. Предполагается, что стимуляция иммунной системы матери фетальными антигенами является необходимым фактором нормального развития беременности, а их избыточное поступление при нарушении барьерной функции плаценты приводит к формированию патологии беременности [2].

Целью проведенного исследования было установить особенности содержания наивных (T_n), центральных (T_{cm}), претерминально-дифференцированных (T_{em}) и терминально-дифференцированных (T_{em}g) клеток в популяции периферических цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ, CD8⁺) у беременных женщин с неосложненным течением гестационного процесса и женщин, беременность которых осложнилось угрозой преждевременного прерывания беременности.

Материалом для исследований служила периферическая венозная кровь из локтевой вены 110 женщин. Из них 20 соматически здоровых небеременных женщин; 50 беременных женщин с неосложненным течением беременности на всем протяжении гестации, обследованных трехкратно: в 1 триместре (5-10 недель),

во 2 триместре (16-20 недель) и в 3 триместре гестации (28-32 недели); 30 беременных женщин с угрозой невынашивания в ранние сроки беременности (5-10 недель) и 10 пациенток с угрожающими преждевременными родами в сроке гестации 25-33 недели и 6 дней. Выделение из периферической крови общей фракции мононуклеарных клеток осуществляли традиционным методом скоростного центрифугирования при 1500 об/мин в градиенте плотности фиколл-урографина (d-1,078). Исследование осуществляли методом многоцветной цитофлюориметрии на проточном цитофлюориметре FACSCantoII (Becton Dickinson, США). Статистическая обработка данных проводилась с расчетом среднего арифметического, ошибки среднего арифметического с использованием программы Microsoft Excel из комплекта Microsoft Office 2000.

Ранее нами было показано, что наступление неосложненной беременности сопровождалось достоверным увеличением пула T_n в 1 и 2 триместрах гестации в популяции ЦТЛ относительно показателей небеременных женщин. Также, в периферической крови женщин с неосложненным течением беременности в популяции CD8⁺ лимфоцитов во 2 и 3 триместрах гестации снижался уровень T_{cm} клеток по сравнению с показателями доноров. Кроме того, проведенные нами исследования выявили достоверное снижение уровня T_{em} клеток в популяции ЦТЛ в 1 и 2 триместрах беременности относительно такового у небеременных женщин [3,4]. При оценке уровня наивных клеток и клеток памяти в популяции CD8⁺ лимфоцитов в группе женщин с угрожающим

выкидышем в ранние сроки беременности было выявлено достоверное повышение содержания $Tm\alpha$ и снижение содержания Tm клеток по сравнению с показателями группы женщин с неосложненным течением беременности в аналогичные сроки гестации. Уровень содержания Tn и Tcm достоверно не различался в сравниваемых группах [5]. По предварительным данным у всех пациенток с угрозой преждевременных родов в 3 триместре беременности в периферической крови было выявлено статистически значимое повышение уровня Tm клеток в популяции ЦТЛ по сравнению с показателем группы женщин с неосложненным течением беременности. В настоящее время известно, что иммунные механизмы играют крайне важную роль в развитии беременности, определяя формирование маточно-плацентарного комплекса и обеспечивая сосуществование двух семиалогенных организмов. Нарушение тех или иных звеньев в сложной цепочке иммунорегуляции может приводить к возникновению патологических процессов в системе мать-плацента-плод. Наши исследования показали, что при неосложненной беременности контакт материнской иммунной системы с плодом практически не оказывает влияния на формирование «иммунологической памяти» и приводит к угнетению функции лимфоцитов, способных патологически воздействовать на плаценту и плод. Осложнения беременности возникали у тех женщин, у которых формировались высокоэффекторные клетки памяти (Tm и $Tm\alpha$), обладающие повреждающим действием. Как известно, при акушерской патологии проницаемость плацентарного барьера усиливается, что приводит к большему поступлению фетальных АГ в кровотоки матери [2]. Возможно, именно это обусловило выявленный нами при развитии невынашивания как в 1, так и 3 триместрах беременности, рост высокоактивных

$Tm\alpha$ и Tm клеток, способных к осуществлению антиген-специфических цитотоксических реакций адаптивного иммунитета в отношении антигенов плодового происхождения. По литературным данным, эти клетки устойчивы к апоптозу и являются наиболее мощными потенциальными продуцентами цитокинов при повторном контакте с антигеном. Можно предположить, что при неосложненной беременности на системном уровне в периферической крови действуют факторы, препятствующие проявлению «иммунологической памяти» материнских клеток в отношении плода и блокирующие формирование пула клеток памяти, а при преждевременном прерывании беременности эта защита нарушена. Таким образом, нарушение дифференцировки лимфоцитов может вести к изменению иммунорегуляции, определяя неадекватный иммунный ответ матери на антигены плода, приводя тем самым к формированию патологии беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Germain S. J., Sacks G. P., Sooranna S. R., Sargent I. L., Redman X. W. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and pre-eclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J. Immunol.* 2007, 178, 5949-5956.
2. Rusterholz C., Messerli M., Hoesli I., Hahn S. Placental microparticles, DNA and RNA in preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy* 2011, 30, 364-375.
3. Кадырова Л. В., Сотникова Н. Ю., Кудряшова А. В. Динамика содержания наивных Т-клеток при неосложненной беременности *Российский иммунологический журнал* 2014, 8 (17), 1, 54-60.
4. Кудряшова А. В., Кадырова Л. В. Дифференцировка $CD8^+$ клеток памяти при беременности. *Российский иммунологический журнал* 2014, 8 (17), 1, 79-82.
5. 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.

PHENOMENON OF IMMUNOLOGICAL MEMORY DURING PREGNANCY

Misharina L. V., Sotnikova N. Yu., Kudryashova A. V.,
Borzova N. Yu., Vasin I. A.

*Federal State Budget Establishment Ivanovo's Scientific Research Institute of Maternity and Childhood
by V. N. Gorodkov of Ministry of Health Care of Russian Federation, Ivanovo, Russia*

In preterm delivery both in the 1 and in the 3 trimesters of pregnancy there was an elevated level of effector memory cells in the subset of cytotoxic T lymphocytes. Thus, the preterm delivery was associated with the enhancement of $CD8^+$ lymphocytes differentiation towards terminal stages.

Key words: pregnancy, CTL, memory cells