

АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Th-ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

© 2018 г. Ю. В. Логинова, О. С. Абрамовских

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Поступила: 17.05.2018. Принята: 21.06.2018

В работе представлены результаты по анализу субпопуляционного состава Th-лимфоцитов в периферической крови у женщин с невынашиванием беременности (НБ). Определение T-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺) и их субпопуляций (Th1, Th2, Th17, Th17/Th1) проводили методом проточной цитофлуориметрии. Было установлено, что уровни Th1, Th2, Th17 и Th17/Th1 в периферической крови у женщин с НБ выше в сравнении с группой условно здоровых женщин с двумя и более успешными (реализованными) беременностями в паре с одним и тем же партнером, что вероятно связано с повышенной реактивностью клеточного звена иммунной системы в отношении семиаллогенного плода.

Ключевые слова: невынашивание беременности, Th1, Th2, Th17, Th17/Th1

DOI: 10.31857/S102872210002409-4

Адрес: 454092 Челябинск, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Логинова Юлия Владимировна
Тел.: +79507306354. E-mail: clinlab74@mail.ru

Авторы:

Логинова Ю. В., м. н. с. НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия;

Абрамовских О. С., д. м. н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из самых важных и значимых проблем практического здравоохранения является невынашивание беременности (НБ), так как приводит не только к нарушению репродуктивной функции женщины, но и оказывает отрицательное влияние на рождаемость за счет повышения перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных. Частота НБ варьирует в пределах от 10 до 25% от общего числа зарегистрированных беременностей [1]. В Российской Федерации частота самопроизвольного прерывания беременности составляет 15–23% от всех зарегистрированных беременностей [2]. Следовательно, на практике прерывается каждая пятая беременность, что приводит к существенным демографическим потерям [2]. Необходимо от-

метить, что в данной статистике отсутствуют очень ранние и субклинически протекающие выкидыши. В 75% случаев беременности прерываются до имплантации или сразу после нее, из них только 15–20% потерь беременности проявляются клинически [3].

Причинами НБ являются различные факторы: генетические (ведущие к формированию аномалий развития эмбриона), анатомические, эндокринные, метаболические, инфекционные и т.д. [2, 4] Такое разнообразие факторов ведет к формированию неполноценного фетоплацентарного комплекса. Показано, что после исключения перечисленных выше этиологических факторов, в основе 80% случаев невынашивания беременности неясного генеза лежат различные иммунные нарушения [1, 5, 6, 7, 8, 9]. В настоящее время известно, что иммунная система непосредственно участвует в процессах оплодотворения, имплантации и развития беременности [10]. Одна из центральных ролей в иммунорегуляции принадлежит различным популяциям T-лимфоцитов, в частности Th(CD3⁺CD4⁺)-клеткам и их подтипам. При нормально протекающей беременности происходит супрессия материнских T-лимфоцитов, необходимая для выживания семиаллогенного плода [11].

Кроме того, в плане терапии НБ акушеры-гинекологи ограничены в количестве попыток, так как с каждым прерыванием беременности прогрессируют патологические процессы, приводящие к НБ [12, 13, 14]. Несмотря на многочисленные и эффективные методы диагностики и лечения, статистика НБ не имеет тенденции к снижению [2, 12]. Следовательно, патогенетические механизмы НБ на сегодняшний день изучены недостаточно. В частности, вопрос о роли иммунологических факторов в развитии данной нозологии до сих пор остается открытым.

Исходя из этого, целью настоящего исследования явилось определение уровней субпопуляций Th-лимфоцитов (Th1, Th2, Th17, Th17/Th1) в периферической крови и их значимости в формировании иммунологической реактивности у женщин с невынашиванием беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (г. Челябинск). Всего было обследовано 81 женщина репродуктивного возраста от 20 до 36 лет, которые сформировали две группы для дальнейшего исследования. Основную группу составили 41 женщина с диагнозом НБ. Диагноз НБ был установлен врачами акушерами-гинекологами на основании клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Критерии включения: репродуктивный возраст; 2 и более прерываний беременности в анамнезе в сроки от зачатия до 20 недели гестации в паре с одним и тем же партнером; отсутствие явных этиологических факторов; информированное согласие пациентки. Критерии исключения: острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания; ВИЧ-инфекция, гепатиты; онкологические заболевания; наличие экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации; Rh-конфликт, несовместимость матери и плода по системе АВ0 (в анамнезе); нарушения кариотипа обоих супругов; анатомические anomalies репродуктивных органов; прием антибактериальных, противовирусных и иммунотропных препаратов на протяжении последних 3 месяцев; ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие продуктивный контакт; хронический алкоголизм, наркомания; отсутствие постоянного места жительства.

В группу контроля были включены 40 условно здоровых женщин, имеющих две и более успеш-

ные (реализованные) беременности в паре с одним и тем же партнером.

Материалом для исследования послужила периферическая венозная кровь обследуемых женщин. Определение Т-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺) и их субпопуляций (Th1, Th2, Th17, Th17/Th1) проводили методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Navios™ (Beckman Coulter, США) с использованием конъюгатов моноклональных антител: CD45-PC7, CD3-PE, CD4-FITC (Beckman Coulter, США), CD183-PerCP/Cy5,5, CD194-APC, CD196-PE/Cy7 (BioLegend, США).

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ SPSS Statistics. Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании показано, что в группе женщин с НБ уровень Th17/Th1 достоверно выше в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы. В отношении уровней Th1, Th2 и Th17 в нашем исследовании не было получено достоверных различий относительно контрольных значений. Однако следует отметить тенденцию к значимому повышению уровня Th1 в основной группе обследуемых по отношению к группе условно здоровых женщин (рис. 1).

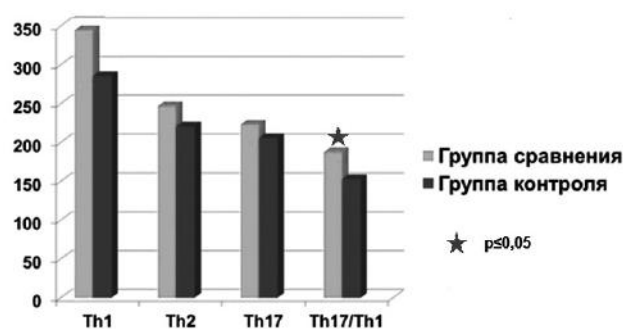


Рис. 1. Содержание субпопуляций Thв периферической крови у женщин с невынашиванием беременности

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что Th-лимфоциты играют одну из ключевых ролей в регуляции иммунного ответа. Основными субпопуляциями CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов являются Th1 и Th2. Th1-лимфоциты участвуют в развитии и регуляции реакций клеточного иммунитета, Th2-клетки —

гуморального иммунитета. В конце XX века материнская толерантность в отношении фетальных аллоантигенов объяснялась преобладанием во время беременности Th2-зависимого иммунного ответа в отношении агрессивного действия Th1 [12, 13, 14, 15]. Однако некоторые исследователи сообщали о преобладании Th2-зависимого иммунного ответа у женщин с НБ [16, 17]. В связи с чем, схема иммунного баланса между клеточными факторами на сегодняшний день дополнена Th17-лимфоцитами и их переходными формами [12].

Согласно проведенному исследованию, установлено, что в периферической крови у женщин с НБ достоверно выше показатель Th17/Th1 с тенденцией к изменению в сторону увеличения уровней Th1, Th2, Th17 по сравнению с группой условно здоровых женщин с двумя и более успешными (реализованными) беременностями в паре с одним и тем же партнером. Полученные результаты, вероятно, свидетельствуют о гиперактивности клеточного звена иммунной системы, в том числе в отношении семиаллогенного плода. Дальнейшая комплексная оценка клеточных и гуморальных факторов врожденного и приобретенного иммунитета позволит более детально раскрыть патогенетические механизмы НБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Лупояд В. С., Бородай И. С., Аралов О. Н., Щербина И. Н.* Привычное невынашивание беременности: современный взгляд на старую проблему. *Международный медицинский журнал* 2011; 4: 54–60. [*Lupoyad V. S., Boroday I. S., Aralov O. N., Cherbina I. N.* Habitual miscarriage: a modern look at an old problem. *International medical journal* 2011; 4: 54–60].
2. *Сидельникова В. М.* Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2007; 2: 62–64. [*Sidelnikova V. M.* Miscarriage is a modern view of the problem. *Russian journal of obstetrician-gynecologist* 2007; 2: 62–64].
3. *Антух Е. И., Смирнова И. В.* Метод иммунизации лимфоцитами мужа в лечении привычного невынашивания. *Охрана материнства и детства* 2011; 1: 66–68. [*Antuh E. I., Smirnova I. V.* The method of immunization with her husband's lymphocytes in the treatment of habitual miscarriage. *Protection of motherhood and childhood* 2011; 1: 66–68].
4. *Wang H. Y., Qiao J., Sun X. X., Wang S. Y., Liang X. Y., Sun Y., Liu F. H.* Epidemiological Survey and Risk Factor Analysis of Recurrent Spontaneous Miscarriages in Infertile Women at Large Infertility Centers. *ChinMed J (Engl)*. 2017 Sep 5; 130(17): 2056–2062.
5. *Есина Е. В., Логинова Н. Ю., Аляутдина О. С.* Роль иммунных взаимодействий в развитии бесплодия: обзор литературы. *Русский медицинский журнал* 2013; 1 (21): 44–48. [*Esina E. V., Logina N. Y., Alyautdina O. S.* The role of immune interactions in the development of infertility: literature review. *Russian medical journal* 2013; 1 (21): 44–48].
6. *Серов В. Н., Сидельникова В. М., Жаров Е. В.* Привычное невынашивание беременности: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении. *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов* 2008; 3: 28–41. [*Serov V. N., Sidelnikova V. M., Jarov E. V.* Habitual miscarriage: modern ideas about the pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal Of the Russian society of obstetricians and gynecologists* 2008; 3: 28–41].
7. *Сидельникова В. М.* Невынашивание беременности: современный взгляд. *Доктор.Ру* 2009; 6(50): 42–46. [*Sidelnikova V. M.* Miscarriage is a modern look. *Doctor.Ru* 2009; 6 (50): 42–46].
8. *Сидельникова В. М., Сухих Г. Т.* Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство» 2010; 536. [*Sidelnikova V. M., Suhikh G. T.* Noncarrying of pregnancy. A guide for practicing physicians. M.: LLC “Medical information Agency” 2010; 536].
9. *Jaslow C. R., Carney J. L., Kutteh W. H.* Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *FertilSteril* 2010; 93(4): 1234–1243.
10. *Ghaebi M., Nouri M., Ghasemzadeh A., Farzadi L., Jaddidi-Niaragh F., Ahmadi M., Yousefi M.* Immune regulatory network in successful pregnancy and reproductive failures. *BiomedPharmacother.* 2017 Apr; 88:61–73.
11. *Михалевич С. И., Гришкевич А. Н., Марковская Т. В., Гракович Л. Г.* Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения. *Медицинские новости* – 2012; 2: 12–18. [*Mihalevich S. I., Grishkevich A. N., Markovskaya T. V., Grakovich L. G.* Habitual miscarriage: a social problem, medical decisions. *Medical news-2012*; 2: 12–18].
12. *Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M.* Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. *Am J ReprodImmunol* 2010; 63:601–610.
13. *Буянова С. Н., Юдина Н. В., Лукасян С. А.* Реабилитация репродуктивной функции у женщин с миомой матки, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2012; 5(12): 67–71. [*Buyanova S. N., Ydina N. V., Gukasyan S. A.* Rehabilitation of reproductive function in women with uterine myoma suffering from infertility and miscarriage. *The Russian Bulletin oftheobstetrician-gynaecologist* 2012; 5(12): 67–71].
14. *Доброхотова Ю. Э., Озерова Р. И., Мандрыкина Ж. А., Рора Л. С.* Некоторые аспекты этиологии и патогенеза эмбриональных потерь в I триместре гестации. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2008; 5: 15–18. [*Dobrohotova Y. E., Ozerova R. I., Mandrykina Zh. A. Rora L. S.* Some aspects of the etiology and pathogenesis of embryonic losses in the I trimester of gestation. *Russian journal of obstetrician-gynecologist* 2008; 5: 15–18].

15. Айрапетов Д. Ю., Ордяниц И. М. Эндокринные изменения у женщин с привычным невынашиванием беременности и гомологией антигенов HLA. *Врач* 2012; 8: 71–73. [Airapetov D. Yu., Ordiyants I. M. Endocrine changes in women with habitual miscarriage and HLA antigen homology. *Doctor* 2012; 8: 71–73].
16. Wegmann T. G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T. R: Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14:353–356.
17. Piccinni M. P., Beloni L., Livi C., Maggi E., Scarselli G., Romagnani S.: Defective production of both leukemia-inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidua T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med* 1998; 4:1020–1024.
18. Raghupathy R.: Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18:478–482.
19. Chaouat G., Le'de'e-Bataille N., Zourbas S., Ostojic S., Dubanchet S., Martal J., Frydman R.: Cytokines, implantation and early abortion: re-examining the Th1 – Th2 paradigm leads to question the single path way, single therapy concept. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50:177–186.
20. Bates M. D., Quenby S., Takakuwa K., Johnson P. M., Vince G. S.: Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss *Hum Reprod* 2002; 17:2439–2444.

ANALYSIS OF SUBPOPULATION COMPOSITION OF Th-LYMPHOCYTES IN PERIPHERAL BLOOD IN WOMEN WITH MISCARRIAGE

© 2018 Y. V. Loginova, O. S. Abramovskikh

FSBEI of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

Received: 17.05.2018. Accepted: 21.06.2018

The results of the study of the analysis of the subpopulation composition of Th-lymphocytes in peripheral blood in women with miscarriage. The peripheral venous blood of the subjects served as a material for the study. The determination of T-lymphocytes (CD3⁺CD4⁺) and their subpopulations (Th1, Th2, Th17, Th17 / Th1) was performed by flow cytometry. It was found that the level of Th1, Th2, Th17 and Th17 / Th1 in peripheral blood in women with miscarriage is higher in comparison with the group of conditionally healthy women with two or more successful pregnancies in pairs with the same partner, which is associated with increased reactivity of the immune system (in particular, the cellular unit) in relation to the semiallogenic fetus.

Key words: miscarriage, Th1, Th2, Th17, Th17/Th1

Authors:

Loginova Y. V., ✉ Junior Researcher, Research Institute of Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia; 454092 Chelyabinsk, "South-Ural State Medical University". Phone: +79507306354. **E-mail:** clinlab74@mail.ru;

Abramovskikh O. S., MD, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia.