

ЛИТЕРАТУРА

1. Беклемишев Н.Д. Иммунопатология и иммунорегуляция.-М.: Москва, 1986.-256с.
2. Говалло В.И. Иммунология репродукции.-М.: Медицина, 1987.-304с.
3. Корниенко Е.Б., Шеголева Л.С., Добродеева Л.К., Шошина О.В. Иммунологические аспекты взаимоотношений матери и плода//Иммунология Урала.- 2001.-№1.-С.63.
4. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология репродукции //Вестник РАМН.-1999.-№4.-С.44-48.
5. Отраслевые стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии.-М.: Москва, Триада-Х, 1999.-246с.
6. Пальцев М.А., Волощук Е.М., Демидова А.В. и др. Иммунологические аспекты материнско-плодовых взаимоотношений //Вестник РАМН.-1999.-№5.-С.32-36.
7. Сухих Г.Т., Верясов В.Н., Ванько Л.В. Иммунология беременности //5-ый конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии».-М., 2002.-Т.1.-С.398-419.
8. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология.- Екатеринбург, 2002.-258с.
9. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология.- СПб., 1998.-569с.
10. Beckerman K.P., Dudley D.J. Reproduction & the Immune System //T.G.Parslow, D.P.Stites, A.I.Terr, J.V.Imboden. Medical Immunology-USA, 2001.-P.548-578.
11. Crocker I.P., Baker Ph.N., Fletcher J. Peripheral blood leukocyte antigen expression in pregnancy and preeclampsia //J.Obstet.Gynecol.-1999.-Vol.180.-P.384-388.
12. Von Dadelszen P., Watson R.W., Noorwali F. et al. Maternal neutrophil apoptosis in normal pregnancy, preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction //Am.J.Obstet.Gynecol.-1999.-Vol.181, №2.-P.408-414.

УДК 612.013+612.017+618.2

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА КАК ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИММУНОЦИТОВ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

О.Ю.Севостьянова, Т.Ю.Старикова, И.И.Ремизова, К.М.Атаянц

ГУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества МЗ РФ», г. Екатеринбург

Общепризнанным является опыт применения корреляционного анализа для исследования механизмов взаимодействия компарментов иммунной системы [1, 2, 3]. Достижение намеченного результата обеспечивается расшифровкой информации, заключенной в корреляционных связях одних и тех же признаков при различных условиях. Этот принцип использован нами при конкретной клинической ситуации – для интерпретации динамических изменений показателей иммунной системы в циркуляции при неосложненной беременности.

Цель работы: определить спектр корреляционных взаимозависимостей в динамике неосложненной беременности для интерпретации функциональных взаимодействий иммуноцитов и других факторов иммунитета в циркуляции.

Материал и методы исследования. Для выполнения исследований под нашим наблюдением находилось 30 небеременных женщин во второй фазе менструального цикла и 45 пациенток с неосложненным течением беременности, родивших здоровых новорожденных детей с оценкой по шкале Аргар 8-9 баллов.

Программа иммунологических исследований включала иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови при проточной цитофлуорометрии с двойным контрастированием на аппарате «FACSCalibur» фирмы «Becton Dickinson» с использованием диагностических наборов «Simultest IMK Lumprocyte» и панели меченных флуорохромом моноклональных антител этой же фирмы. Содержание интерлейкин-2 (Ил-2), интерлейкин-4 (Ил-4) и фактора некроза опухоли-а (TNF-а) определяли при иммуноферментном анализе с помощью реактивов ТОО «Протеиновый контур» (С-Петербург) на аппарате «Multiscan MCC340», фирмы «Labsystems», Финляндия. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов – методом радиальной иммунодиффузии по Mancini et al. (1965), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – методом ПЭГ-преципитации по В.Гашковой (1978), активность компонента сыворотки крови по 50% гемолизу – по Л.С.Резниковой (1967). Для оценки функционального состояния фагоцитов использовали цитохимический вариант НСТ-теста с подсчетом формазанположительных клеток в спонтанном и индуцированном вариантах.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statgraphics», версия 2.1. Анализ материала осуществляли поэтапно, используя уровень значимости различий и коэффициент качества разделения признаков. Статистически значимыми считали коэффициенты корреляции при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Моделирование функциональных взаимосвязей между основными компартаментами иммунного гомеостаза в акушерских триместрах беременности проводили с помощью корреляционного анализа, исследуя не только количественные характеристики (общее число связей), но и качественные критерии: изменение структуры связей, появление новых или отрицательных, тенденции в изменении величины коэффициента корреляции.

При интерпретации полученных результатов исходили из принципа мозаичности, сформулированного Д.С.Саркисовым [4]. Согласно этому принципу структурные компоненты органов и систем при предъявлении к ним функциональных требований неравномерно распределяют функциональную нагрузку между собой, согласованно включая в работу такое количество и качество структурных компонентов, которое будет адекватно отвечать конкретным требованиям. При этом часть структурных компонентов «отдыхает», часть «действует», и лишь когда функциональные запросы слишком велики, то в работу включается наибольшее число или все, доступные для изучения, структурные компоненты. Вместе с тем компенсаторные возможности организма характеризуются не только интенсивностью функциональных связей, но и временным интервалом, в течение которого не происходит срыва адаптации и развития патологии.

Рабочей гипотезой при интерпретации характера взаимосвязей в динамике неосложненной беременности явилось предположение о дифференцированной интенсивности взаимодействия компарментов иммунной системы в условиях их «мозаичного» функционирования и обеспечения вынашивания плода, предотвращения его отторжения при возрастающей функциональной и антигенной нагрузке материнского организма плодовыми антигенами.

Анализируя количественные характеристики изучаемых зависимостей, следует отметить, что в 1-ом триместре число взаимосвязей уменьшилось до 40 по сравнению с донорами, у которых было выявлено 57 стохастических связей между показателями иммунного гомеостаза. Во 2-ом триместре количество корреляционных пар возросло практически в 2 раза по сравнению с первым триместром и достигло 69, образующихся при взаимодействии 26 параметров. Завершающий триместр характеризовался наибольшим числом корреляций – 72, включающих то же количество показателей.

Таким образом, уже на этапе количественного анализа корреляционных связей следует сделать вывод об изменении их структуры в динамике развивающейся беременности и адекватности тезиса о мозаичности функционирования иммунной системы на модели периферического пула иммуноцитов и факторов гуморального иммунитета.

Для здоровых женщин вне беременности характерны внутрисистемные взаимосвязи. Это, прежде всего, зависимость между численностью популяций и субпопуляций лимфоцитов, а также корреляционные взаимосвязи между иммуноглобулинами первичного и вторичного иммунного ответа, между спонтанной и индуцированной НСТ-активностью фагоцитов. Выявлена связь уровня Ил-2 с количеством лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы адгезии.

В 1 триместре неосложненной беременности число корреляционных пар в пределах клеточного звена иммунитета уменьшается до 26, но появляются 13 межсистемных взаимозависимостей. Так, обозначены стохастические взаимозависимости между спонтанной НСТ-активностью, с одной стороны, и численностью Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток, а также клеток, экспрессирующих рецептор готовности к Fas-опосредованному апоптозу. Появляется связь между суммарной активностью компонента и уровнем иммуноглобулинов класса А. В отличие от доноров обозначена взаимозависимость между уровнем TNF-6, с одной стороны, и численностью НК-клеток и лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы адгезии интерлейкином-4, с другой.

Показатель интенсивности «респираторного взрыва» полиморфоядерных нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте преобладал среди новых отрицательных стохастических зависимостей. При этом образовались связи с общим лимфоцитарным пулом, с CD3⁺-популяцией и ее подтипами ($r = -0,51$ - $-0,58$), с численностью В-клеток ($r = -0,68$), а также с лимфоцитами, экспрессирующими маркеры готовности к апоптозу ($r = -0,81$).

Во втором триместре интенсивность зависимостей, свойственная донорской группе, восстановилась и значительно возрастала за счет появления новых связей. Число межсистемных корреляций составило 8. Однако структура их имела существенные отличия, что проявилось в значительном снижении роли НСТ-активности фагоцитов на фоне дебюта функциональных характеристик иммуноцитов (Ил-2 и Ил-4).

При рассмотрении спектра отрицательных связей следует отметить, что лидерство принадлежало общему лейкоцитарному пулу. Сохраняя связь с субпопуляцией хелперов, показатель численности лейкоцитов формировал обратный тип зависимости с функциональной активностью фагоцитов, циркулирующими иммунными комплексами, концентрацией интерлейкина-2.

Для лейкоцитов акцент взаимосвязей переместился из области клеточных популяций и субпопуляций, обладающих рецепцией активации, к функциональным характеристикам нейтрофилов, марке-

пу Th₁-дифференциации и лимфоцитам, экспрессирующим молекулы адгезии, концентрации циркулирующих иммунных комплексов. CD3⁺ - популяция во втором триместре имела 8 зависимостей, в основном, повторяющих структуру, аналогичную для доноров. Исключением из этого положения явилось отсутствие кооперации с общей численностью лейкоцитов, В-лимфоцитами и клетками поздней фазы активации. Однако наряду с этим произошло формирование новых связей с лимфоцитами, экспрессирующими молекулы адгезии: CD54⁺, CD11b⁺, CD11c⁺. CD4⁺ - субпопуляция характеризовалась формированием новых связей с лимфоцитами, имеющими мембранные маркеры адгезии, и исчезновением зависимостей с В-лимфоцитами, с популяцией естественных киллеров и клетками поздней фазы активации. CD8⁺ - подтип лимфоцитов был более инертным по сравнению с донорским, сохраняя лишь кооперацию с тремя показателями. Спектр связей CD19⁺ - популяции координально перемещался из области общих характеристик лейко- и лимфоцитов, Т-клеток и их подтипов в область лимфоцитов, экспрессирующих активационные маркеры: клетки, обладающие «наивным» фенотипом, клетки памяти, лимфоциты ранней и поздней фазы активации. Аналогичная тенденция свойственна для популяции клеточных маркеров естественной цитотоксичности, которые выходили из положения изоляции первого триместра и формировали новые стохастические зависимости с клетками, обладающими мембранными рецепторами к молекулам адгезии, лимфоцитами «наивного фенотипа».

Более интенсивно развивалось кооперативное взаимодействие лимфоцитов, обладающих рецепцией ранней фазы активации, что выразилось в образовании 5 новых связей с лимфоцитами, экспрессирующими маркеры активации: HLA-DR⁺, CD95⁺, CD45RA⁺, CD45RO⁺ и общим числом лимфоцитов. Для других фракций активированных лимфоцитов также свойственно расширение спектра корреляций по сравнению с донорами. Наибольшего внимания заслуживали клетки, экспрессирующие молекулы адгезии: CD11b⁺ и CD11c⁺, которые впервые во втором триместре образовали 9 и 6 новых связей, соответственно, с изучаемым фенотипическим спектром лимфоцитов, за исключением участия в них Т-цитотоксических клеток, естественных киллеров, лимфоцитов ранней и поздней фазы активации.

Показатели функциональной активности иммуноцитов имели характерные особенности. Данное утверждение справедливо для показателей НСТ-теста, корреляций между интерлейкином-4 и общей комплементарной активностью сыворотки, а также между интерлейкином-2 и маркером вторичного иммунного ответа – IgG. Во втором триместре восстановилась связь между иммуноглобулинами первичного и вторичного иммунного ответа.

Таким образом, анализ спектра стохастических зависимостей во втором триместре неосложненной беременности позволяет заключить, что при увеличении антигенной нагрузки при физиологическом развитии плода, возрастает число активно функционирующих компонентов иммунной системы, усиливается взаимодействие между отдельными ее компартаментами.

Тенденция в увеличении взаимосвязей после 28 недель беременности до 72 подтверждает положение, сформированное по результатам 2-го триместра. Следует отметить, что происходит не только нарастание числа связей, но и ослабление их силы и переход их в категорию с меньшей величиной коэффициента, выявленные в 60,4% стохастических зависимостей, по сравнению с предыдущими триместрами и донорами.

Число межсистемных взаимозависимостей увеличилось в 1,9 раза. Из межсистемных корреляционных пар следует отметить взаимосвязь между активностью системы комплемента, с одной стороны, и числом лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, уровнем IgG, с другой; между содержанием IgG и количеством CD8⁺-лимфоцитов, а также концентрацией Ил-4; между уровнем IgA и численностью CD4⁺-клеток; между содержанием ЦИК и базовым уровнем ИЛ-2 и Ил-4. Имеются достоверные корреляции между показателями НСТ-активности и числом лимфоцитов и их субпопуляций. Заслуживают внимания связи между ИЛ-4 и всем спектром сывороточных иммуноглобулинов.

Количество связей с отрицательным значением коэффициента корреляции составило 9. Такой характер связи сохранился между лейкоцитами и лимфоцитами. Кроме того, более половины зависимостей, имеющих обратную направленность, были сформированы показателями функциональной активности нейтрофилов (спонтанный и стимулированный варианты НСТ-теста). Аналогичной тенденцией обладали взаимосвязи, образованные TNF-б.

В 3 триместре CD3⁺-популяция характеризовалась практически тем же спектром связей, что и у доноров. Аналогичная тенденция выявлена для CD4⁺-подтипа лимфоцитов. Исключением для двух последних фенотипов клеток явилась потеря взаимозависимости при беременности с субпопуляцией естественных киллеров, которая наблюдалась у доноров. CD3⁺- и CD4⁺-клетки утратили связи с лимфоцитами, экспрессирующими молекулы адгезии CD11c⁺ и CD11b⁺, обозначенные во 2-ом триместре, и проявили кооперативное взаимодействие с другими представителями этой группы - CD54⁺. CD8⁺- субпопуляция характеризовалась 5 связями, и не имела взаимодействия с клетками, расположенными в нижней части корреляционной сферы, то есть с CD19⁺, CD16⁺/56⁺, маркерами ранней и поздней фазы активации, клетками «наивного фенотипа». Популяция CD19⁺-лимфоцитов обозначила свою роль в увеличении числа связей до 8, которые составили совокупность взаимозависимостей, характерных как для 1-го, так и 2-го триместров.

Обобщая полученные результаты, следует заключить, что в динамике неосложненной беременности формируется своеобразный спектр стохастических взаимозависимостей, который является косвенным

подтверждением тезиса о мозаичности функционирования иммунной системы. Однако утверждение о том, что интенсивность функциональной нагрузки сопряжена с увеличением числа взаимозависимостей, используемое при интерпретации патологических состояний, не является абсолютно справедливым для физиологической беременности. Уменьшение интенсивности образования корреляционных пар в 1-ом триместре по сравнению с донорами рассматривается как состояние относительной иммуносупрессии, то есть как системная приспособительная реакция. Такое объяснение полученных результатов соответствует постулату, рассматривающему беременность как иммуносупрессивное состояние. Другим аргументом являются данные литературы, освещающие наибольшую интенсивность иммунологических событий, происходящих на децидуа-трофобластическом уровне в период имплантации и развития трофобласта, по сравнению с системными реакциями [5]. Во 2-ом и 3-ем триместрах возрастающая интенсивность образования межсистемных корреляционных связей отражает классическую сопряженность различных департаментов иммунной системы при большем функциональном напряжении в результате антигенной нагрузки, сопровождающей физиологическое развитие плода и эволюцию иммуномодулирующей функции фетоплацентарного барьера.

Наряду с этим следует отметить, что увеличение числа связей, в том числе межсистемных, в 3-ем триместре является признаком максимальной и оптимальной напряженности иммунного гомеостаза по сравнению с более ранними периодами развития плода. Термин "оптимального режима функции" введен в связи с тем, что эти результаты получены при физиологическом течении беременности.

Таким образом, динамика изучаемого спектра корреляций при беременности указывает на то, что в зависимости от конкретных условий происходит формирование связей оптимальных для выполнения функции, что позволяет обоснованно интерпретировать полученные данные с позиций гипотезы адекватности адаптивных механизмов, обеспечивающих иммунный гомеостаз в условиях мозаичности функционирования отдельных звеньев системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генкин А.А. Коэффициенты корреляции клинико-лабораторных данных как признаки механизмов регуляции //Клин.лаб.диагн.-1996.-№3.-С.44-48.
2. Генкин А.А. Парные корреляции клинико-лабораторных признаков: артефакты и трудности //Клин.лаб.диагн.-1993.-№6.-С.71-73.
3. Михайленко А.А., Федотова Т.А. Роль корреляционных взаимосвязей в оценке функциональных возможностей иммунной системы //Иммунология.-2000.-№6.-С.59-61.
4. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии.-М.: Медицина, 1988.-336с.
5. Сухих Г.Т., Верясов В.Н., Ванько Л.В. Иммунология беременности //5-ый конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии».-М., 2002.-Т.1.-С.398-419.

УДК 618. 36

МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ПРЕДЛЕЖАНИИ И МИГРАЦИИ ПЛАЦЕНТЫ

Е.И.Фокин, Т.В.Фокина

НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва

Одной из самых острых проблем акушерства всегда были случаи полного предлежания плаценты (ППп). Частота ППп колеблется от 0,28% до 2,0% [1, 8]. Перинатальная смертность при аномальном расположении плаценты достигает 22,2–81,3%, а материнская летальность доходит до 2,2–10,1% [7]. С начала 70-х годов прошлого века благодаря внедрению в практику ультразвуковой техники было показано, что имплантация в нижнем сегменте матки происходит гораздо чаще, чем думалось раньше – в 10–20% всех беременностей [5]. Затем был установлен феномен «миграции» плаценты к моменту родов из нижних отделов матки до физиологического уровня ее верхнего сегмента. Вопросу низкой плацентации и феномену «миграции» плаценты посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов [7, 8, 9]. Имеющиеся клинико-анатомические представления о нарушении функции плаценты при аномалиях ее расположения весьма неоднозначны [1, 5]. Хотя роль и особенности плаценты в развитии заболеваемости плодов достаточно разработаны [2, 3, 4, 6], но состояния матки при ППп остаются мало изученными [9, 10].