

Особливості стану периферійної імунної системи у вагітних із підвищеним опором кровоплину в маткових артеріях

О.І. Соловійов, В.П. Чернишов, І.О. Судома

Клініка «Надія», м. Київ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», м. Київ

Національна медична академія післядипломної освіти МОЗ України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Резюме. У роботі досліджувались показники периферійного імунітету у вагітних із підвищеним опором кровоплину в маткових артеріях. Обстежено 101 вагітну жінку після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Пацієнткам під час проведення поєднаних досліджень у I триместрі вагітності (термін — від 11 тиж. 0 днів до 13 тиж. 6 днів), крім визначення ризиків щодо хромосомних аномалій, здійснювались доплерографія і доплерометрія кровоплину в обох маткових артеріях та вивчалася імунограма. Отримані дані порівнювали із такими ультразвукових досліджень (УЗД) у II триместрі. У групі жінок зі зміненим кровоплином в 11–13 та 20–21 тижнів гестації відмічалася достовірне підвищення абсолютної кількості природних кілерів (ПК) та їх цитолітичної активності. У пацієнток із підвищеним опором маткового кровоплину спостерігалася активація цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD69+, CD8+) і Т-хелперів (CD69+, CD4+), збільшення вмісту вироблених Т-лімфоцитами/Т-хелперами внутрішньоклітинних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10, а також підвищення цитотоксичності ПК. Показано, що у жінок цієї групи, які мали клінічні ускладнення перебігу вагітності, ступінь активації цитотоксичних Т-лімфоцитів, Т-хелперів був меншим, а активність ПК — більшою у порівнянні із показниками у пацієнток без клінічно виражених ускладнень. У вагітних з високим опором в маткових артеріях спостерігалася збільшення кількості ПК (CD56+, CD16+) та підвищення їх активності, що може спричиняти порушення накопичення цих клітин у відповідній оболонці (membrana decidua) через порушення їх міграції. На такі зміни імунна система відповідає підсиленням компенсаторних механізмів вагітності у вигляді посилення імунної відповіді Т-хелперів за 2-м типом.

Ключові слова: вагітність, допологова діагностика, просвінні дослідження I триместру, доплерографія, імунограма, маткові артерії, імунологія, природні кілери.

Вступ

Однією з основних складових фізіологічного розвитку вагітності є успішна інвазія трофобласту. У людей спостерігається гемохоріальний тип плацентации, який потребує досить глибокого занурення торочок хоріона до судинного шару стінки матки. Одразу після імплантації для доброго розвитку плода потрібен стан відносної гіпооксигенації, який має зберігатися до віку вагітності близько 9 тижнів. Це забезпечується створенням за допомогою позаторочкового трофобласту масивного клітинного прошарку («мушлі») на рівні відповідної оболонки. Клітини цієї мушлі не лише занурюються, прикріплюючи послід до материнських тканин, але й утворюють корки на верхівках матково-послідкових артерій [7, 22], які виступають у ролі своєрідного

лабіринтового сита, що забезпечує повільне протікання плазми, а не цільної крові (рис. 1).

Наприкінці I триместру ці трофобластичні корки зникають, сприяючи повільнішому плину материнської крові до міжторочкових просторів плаценти і поступово забезпечуючи належний кровообіг через весь послід [23–25]. Одночасно наприкінці I триместру, починаючи з 10-го тижня вагітності, відбувається перебудова спіральних судин відповідного шару ендометрія, яка завершується лише в 16–20 тижнів вагітності [25]. На плодово-материнській межі основними учасниками цього процесу є активовані материнські природні кілери (мПК) відповідної оболонки та клітини позаторочкового трофобласту (ПТТ). Клітини ПТТ цілеспрямовано рухаються в глибину децидуальної оболонки, де вони за допомогою мПК знищують м'язові клітини спіральних судин, заміщуючи собою клітини, які зсередини вистилають ці судини. Таким чином, м'язові судини перетворюються на атонічні ємності, які необхідні для забезпечення зростаючих потреб плода у кровопостачанні. Внаслідок цього кровоплин із високим опором з боку стінок судин, характерний для невагітної матки і ранньої вагітності, починаючи з 10–13 тижнів гестації, змінюється на низькоопірний, притаманний вагітності у більш пізніх термінах (рис. 2–4) [36].

Невідповідно поверхневе занурення трофобласту без достатнього ступеня змін побудови спіральних судин відповідної оболонки у деяких випадках призводить до виникнення таких тяжких захворювань, як прееклампсія і еклампсія. Крім того, порушення інвазії трофобласту пов'язують з іншими ускладненнями, такими як затримка внутрішньоутробного розвитку плода та передчасне самовільне переривання вагітності [38].

Ступінь опору матково-послідкового рідчиза може бути оцінений за допомогою доплерографії та доплерометрії кровоплину маткових артерій. Цей спосіб широко використовується для прогнозу виникнення прееклампсії впродовж вагітності, і це вже доведено щодо просвінних досліджень II триместру [11,12, 41, 42, 65]. За даними ВООЗ, доплерографія маткових артерій у II триместрі вважається найкращим способом прогнозу можливих ускладнень кінця II — початку III триместрів у порівнянні з іншими термінами.

Вважається, що причиною поверхневого занурення трофобласту може бути недостатня імунна відповідь материнського організму на трофобласт. Останніми десятиліттями репродуктивна імунологія розвивалася під впливом парадигми «вагітності як Т-хелпер-2-феномену», яку в 1993 році вперше запропонував Т. Wegmann [60]. Суть її полягає в тому, що внаслідок опосередкованого впливу прогестерона через пожвавлення дії прогестерон-індукованого блокуючого фактора (PIBF) в лімфоцитах відбувається перемикання виробництва цитоки-

Таблиця 1

Показники виявлених ПК і цитолітичної активності ПК *in vitro* у обстежених вагітних жінок

Група	Показник		
	кількість CD56+, CD3-, Кл/мл	ПК-літична активність (1:10)	ПК-літична активність (1:20)
ВОК (n=51)	250±34	29±3	41±4
ВОК/20 (n=15)	262±51	33±5	45±5
НОК (n=50)	189±16	25±2	34±3
НОК/20 (n=36)	245±26	27±3	39±3
P _{1,3}	<0,02	недостовірний	<0,05
P _{2,3}	<0,04	<0,04	<0,03
P _{2,4}	недостовірний	недостовірний	недостовірний

Таблиця 2

Імунологічні показники у обстежених вагітних жінок

Група	Показник, %				
	CD69+, CD8+	CD69+, CD4+	IL-4+, CD4+	IL-10+, CD4+	ПК-літична активність (1:20)
ВОК (n=51)	13,48±0,93	10,57±0,71	3,8±0,20	1,70±0,18	41±4
ВОК/20 (n=15)	14,58±1,16	10,67±0,66	3,96±0,35	1,55±0,23	45±5
ГП (n=26)	10,39±0,68	7,49±0,47	2,97±0,22	1,00±0,09	31±4
ГУ (n=6)	11,6±2,4	9,64±1,22	2,51±0,13	0,97±0,33	57,9±9
P _{1,3}	<0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,03
P _{2,3}	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,02
P _{3,4}	НД	<0,04	недостовірний	недостовірний	<0,003
P _{1,4}	<0,05	недостовірний	<0,01	<0,01	НД
P _{2,4}	<0,05	НД	<0,01	<0,01	<0,03

нів з Т-х1 на Т-х2 тип [10, 52, 53], а останній забезпечує стан «материнської толерантності» до плодових антигенів. Іншим механізмом впливу може бути «втручання» трофобласту до виробництва цитокинів [1, 13]. Так, у деяких дослідженнях було показано, що *in vitro* плацентарні та трофобластичні клітини продукують чинники, які гальмують цитотоксичну активність Т-лімфоцитів [2, 8, 19, 44, 46]. Більше того, трофобластичні клітини виробляють цитокини переважно 2-го типу, що також може певним чином впливати на материнську відповідь [59].

Останнім часом ці погляди переглядаються й уточнюються, увагу дослідників в царині репродуктивної імунології привертає материнсько-плодова система як основна арена подій, а також мПК — як ключові клітини формування фізіологічної вагітності [9]. Кількість циркулюючих ПК в периферійній крові, а також продукція ними IFN-γ суттєво зменшується у вагітних жінок у порівнянні з невагітними [33, 57–59]. Такі зміни щодо кількості та активності ПК також пов'язані з переключенням клітинного типу імунної відповіді на гуморальний [59]. Низка наукових праць підтверджує тезу, що при неплідності, невиношуванні вагітності, загрози переривання вагітності можуть відмічатися зміни щодо кількості та активності цих клітин. Так, А. Веєр і співавтори [5] показали, що в популяції жінок зі штучними вагітностями, у яких рівень периферійних ПК перевищував 18%, народження живих дітей не спостерігалось, а у пацієток із спонтанними абортми Т-лімфоцити і ПК виявляли ембріотоксичність *in vitro* [40].

Проте, незважаючи на безсумнівно велику роль імунної системи у становленні і збереженні вагітності, чимало аспектів в цій сфері залишаються нез'ясованими. Так, наразі незрозуміло, на яких етапах феномен перемикавання виробництва цитокинів починає відігравати ключову роль і які імунні клітини задіяні у цьому процесі. Також існує багато суперечностей щодо ролі периферійних ПК у вагітних, незрозуміло, яке їх співвідношення і чи взагалі існує взаємозв'язок між периферійними і матковими ПК [9].

Мета дослідження — визначити особливості периферійного імунного статусу вагітних жінок з високим опором кровоплину в маткових артеріях.

Матеріал і методи дослідження

Обстежена 101 вагітна після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Жінкам під час поєднаних просівних досліджень у I триместрі (термін вагітності — від 11 тиж. 0 днів до 13 тиж. 6 днів), крім оцінки особистих ризиків хромосомних аномалій, здійснювались імунограма, доплерографія і доплерометрія кровоплину в обох маткових артеріях. Середній вік жінок становив 32,2±2,7 років. Первинна неплідність в анамнезі була зареєстрована у 46 жінок, вторинна — у 55.

Усі обстежені були розподілені на групи: із ознаками високого опору кровоплину в маткових артеріях (група ВОК) та зі звичайними (низькими) показниками (група НОК).

Із числа обстежених жінок 51 вагітна з ознаками високого опору кровоплину в маткових артеріях у II триместрі пройшли планове УЗД в нашій клініці в термінах 20–21 тижень, а також їм проводилася доплерографія і доплерометрія обох маткових артерій. За результатами цього дослідження були сформовані додаткові групи: 15 жінок, у яких зберігались ознаки високого опору кровоплину (ВОК/20) та 36 пацієток, у яких цих ознак вже не спостерігалось (НОК/20).

Пологи вже відбулись у 47 жінок із числа учасниць дослідження, у яких вдалося відстежити перебіг вагітності. Із них у 6 відмічалися такі ускладнення: прееклампсія — 3 випадки, гіпертензія вагітності — 1, затримка внутрішньоутробного розвитку — 2 (при цьому в 1 пацієнтки були наявні обидва ускладнення — затримка внутрішньоутробного розвитку плода і прееклампсія), відшарування посліду — 1. Такі жінки були виділені в окрему групу з ускладненим перебігом вагітності (ГУ). У 26 жінок вагітність перебігала нормально, пологи відбулися у терміні вагітності 37–40 тижнів (25 — через кесарів розтин, 1 — фізіоло-

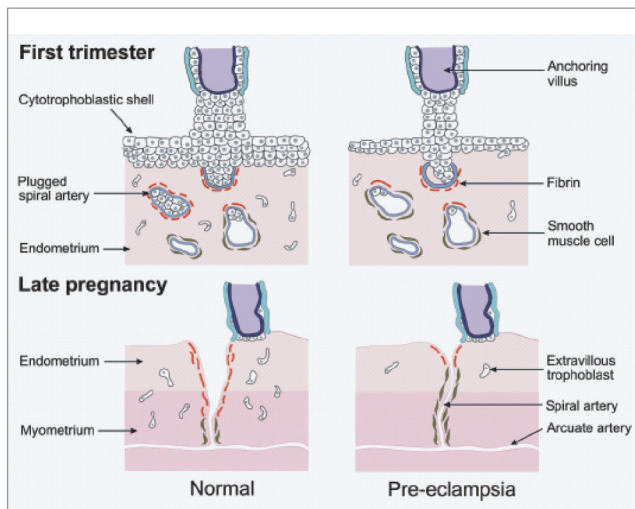


Рис. 1. Взаємозв'язок будов, які забезпечують меншу оксигенацію тканин, із пізнішим перебігом вагітності (за даними Jauniaux E. і співавт., [25])

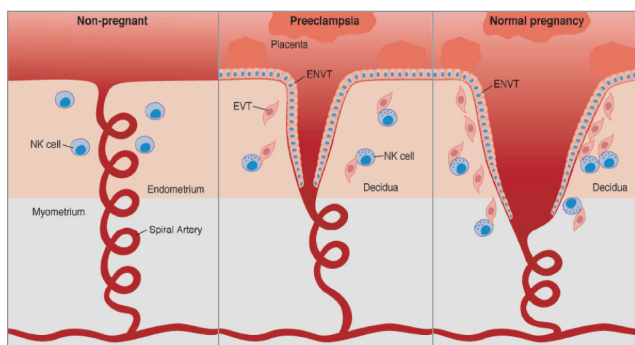


Рис. 2. Участь природних кілерів у ланцюгу морфологічних змін, які впливають на опір маткового кровообігу (за даними Parham P. і співавт., [36])

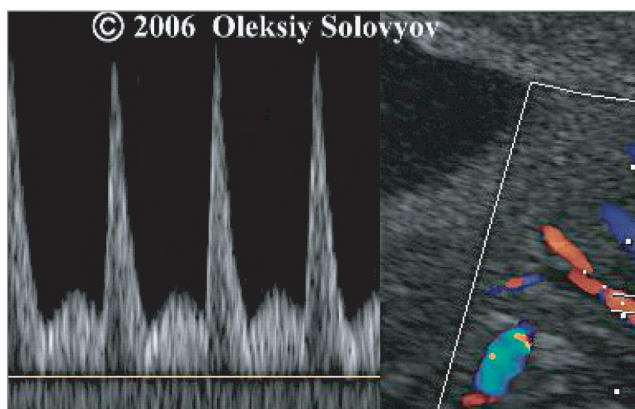


Рис. 3. Допплерографія маткового кровообігу з високим опором і наявністю ранніх діастолічних виїмок

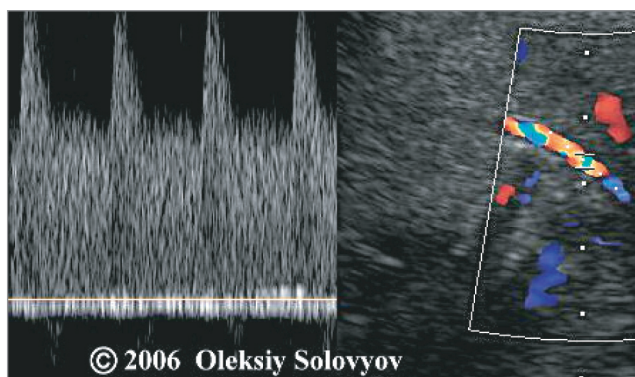


Рис. 4. Допплерографія маткового кровообігу з низьким опором

гічні пологи природним шляхом), діти народились живі та в доброму стані. Ці жінки склали групу порівняння (-ГП). У 15 жінок спостерігались незначні відхилення під час вагітності, серед яких переважали випадки передчасного відходження навколоплідних вод та загроза переривання вагітності. Такі пацієнтки в подальшому не бралися до уваги.

УЗД із використанням 2- і 3-вимірних режимів сканування, режимів кольорової та спектральної доплерографії, доплерометрії проводилось через передню стінку живота ультразвуковим приладом експертного класу із застосуванням багаточастотного датчика. Ознакою високого опороматковому кровообігу вважалась наявність ранніх діастолічних виїмок (РДВ) на доплерографічному спектрі обох маткових артерій (рис. 3).

Збір крові для імунологічного дослідження проводився з ліктьової вени натщесерце у ранковий час (8.00–12.00 год). Класи та підкласи лімфоцитів периферійної крові виділялись за допомогою проточної цитометрії. Визначались: рівні Т-хелперів (CD3+, CD4+), Т-супресорів (CD3+, CD4+), Т-регуляторних лімфоцитів (CD4+, CD25-високий, CD127-низький), В-клітини (CD19+, CD5+), ПК (CCD56+, CD3-), виділення на CD4+ Т-лімфоцитах хемокінів CXCR3, CCR4+, внутрішньоклітинна продукція цитокінів IFN-g, IL-4, TNF, IL-10 в CD4+ клітинах, виділення на CD8 Т-клітинах та ПК CD69 і HLA DR. Також *in vitro* вивчалась цитотоксичність ПК.

Результати досліджень та їх обговорення

У ході дослідження було виявлено, що більшість показників, а саме кількість Т-хелперів (CD3+, CD4+), Т-супресорів (CD3+, CD4+), Т-регуляторних лімфоцитів (CD4+, CD25-високий, CD127-низький) і В-клітин (CD19+, CD5+) достовірно не відрізнялись в представлених групах. Абсолютна кількість ПК (CD56+, CD3-) та цитолітична активність ПК *in vitro* в групах вагітних із високим та низьким опором кровообігу в маткових артеріях у терміні вагітності 11–13 та 20–21 тижнів представлені в табл. 1.

Як видно із даних табл. 1, відмічається достовірна різниця абсолютної кількості ПК та їх цитолітичної активності *in vitro* між групою з РДВ в 11–13 тижнів гестації та групою без РДВ, а також у терміні вагітності 20–21 тиждень між групою з високим опором кровообігу в маткових артеріях та групою з низьким опором. При порівнянні показників у вагітних з ВОК в I триместрі, ВОК в терміні вагітності 20–21 тиждень і у тих, хто в I триместрі мали ознаки ВОК, а в терміні 20–21 тиждень — ні, було виявлено, що абсолютна кількість ПК та їх цитолітична активність в групі із збереженням ВОК були вищими, хоча статистичної значимості ці відмінності не досягли.

Виходячи з даних табл. 2, у пацієнок із ВОК спостерігалось підвищення активації цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD69+, CD8+) і Т-хелперів (CD69+, CD4+), а також активація продукції внутрішньоклітинних цитокінів IL-4 і IL-10 Т-лімфоцитами/Т-хелперами, а також цитотоксичності ПК у порівнянні з ГП. При порівнянні груп із ускладненнями (ГУ) та з фізіологічним перебігом вагітності (ГП) відмічалось достовірне збільшення показника цитолітичної активності ПК. Динаміка показників у пацієнок із груп з РДВ у терміні вагітності 11–13 тижнів та із групи ВОК — у 20–21 тижнів (ВОК та ВОК/20), а також у жінок, у яких відмічалось ускладнення (ГУ), свідчила про те, що ступінь активації цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD69+, CD8+) і Т-хелперів (CD69+, CD4+) у цей період зменшувалася, а активність ПК — збільшувалася.

Отримані нами дані свідчать про те, що ПК периферійної крові відіграють важливу роль в механізмах розвитку вагітності. Сьогодні не викликає сумнівів, що мПК мають вирішальне значення при імплантації та плацентатії. У 90-х роках минулого століття з'явилося багато наукових праць, де описуються порушення кількості, фенотипу і функції мПК у зразках ендометрія (а саме, у відповідній оболонці), отриманих після викиднів. Але ці результати досить важко тлумачити, враховуючи наявність вторинних змін у цих тканинах [20, 31, 34, 37, 56, 57]. Проте, дослідження популяції лейкоцитів, виділених із ендометрія невагітних жінок після звичних викиднів (більше 3-х випадків) нез'ясовної етіології, показали збільшення співвідношень клітин CD56dimCD16+ до CD56brightCD16+ внаслідок зменшення кількості останніх [30]. Подібні зміни спостерігалися також у пацієнтів із неплідністю та невдалими імплантаціями після ДРТ [16]. І хоча останнім часом існує чимало доказів того, що мПК і ПК периферійної крові є різними популяціями клітин, схоже, що циркулюючі ПК можуть бути джерелом постачання мПК. Залучення ПК із крові до тканин відбувається під впливом хемоаттрактантів та адгезивних молекул [18]. Ендометріальні клітини виділяють чимало хемокинів, що належать до сімейств CC, CXС, CX3С, які можуть впливати на ПК периферійної крові. Так, ендометріальні епітеліальні та стромальні клітини виділяють хемокини CCL4/MIP-1 β , CCL5/Rantes, CCL7/MCP-3, CCL19/ELC, CCL21/SLC, CXCL9/Mig та CXCL10/IP-10, що належать до сімейств CC та CXС; їх рівні коливаються впродовж менструального циклу, досягаючи найвищої концентрації у секреторну фазу [21, 27, 28]. Серед цих хемокинів в найбільшій кількості виявляється CX3CL1/Fractalkine, який вважається основним хемоаттрактантом для ПК. Імуногістохімічні дослідження показали, що CX3CL1/Fractalkine, як правило, виявляють у залозистому епітелії, децидуалізованих стромальних та ендотеліальних клітинах, а його найбільша кількість спостерігається в секреторній фазі менструального циклу та при ранній вагітності, і за часом це збігається з найвищою концентрацією мПК в ендометрії [47]. Імуногістохімічними дослідженнями та гібридизацією *in-situ* було доведено, що трофобласт I триместру вагітності також виділяє хемокини, які діють на ПК. Більше того, навіть культура трофобластичних клітин *in vitro* здатна самостійно виділяти хемокини CXCL12/SDF-1 та CCL3/MIP-1 α [14, 61]. Також доведено, що такі хемокини, як CXCL9/Mig, CXCL10/IP-10 та CXCL12/SDF-1 або CCL4/MIP-1 β , а також та CCL3/MIP-1 α *in vitro* можуть пришвидшувати хемотаксис ПК периферійної крові [14, 28]. Крім того, виявлено, що хемокини CXCL12/SDF-1, CX3CL1/Fractalkine та CXCL10/IP-10 можуть примушувати ПК периферійної крові у I триместрі вагітності проходити крізь культури ендотеліальних та стромальних децидуальних клітин [47].

Адгезивні молекули також відіграють важливу роль у залученні лейкоцитів із крові до тканин: обидва типи молекул (селектини та інтегрини) приймають участь у процесах зв'язування та пересування лейкоцитів вздовж ендотелія судин, а медіаторами злипання та подальшого проникнення їх до позасудинних тканин, здебільшого, є інтегрини [29, 51].

Периферійні ПК виділяють L-селектин (CD62L) — молекули, що задіяні у початковому злипанні лейкоцитів [32, 55]. L-селектин в найбільшій кількості виділяється підгрупою периферійних ПК CD56-високий порівняно до інших лейкоцитів, включаючи ПК CD56-низький. Таким

чином, ПК CD56-високий мають переваги у зв'язуванні фізіологічних лігандів із L-селектином порівняно до популяції ПК CD56-низький, тому їм легше вийти за межі судин [15]. Останніми дослідженнями було показано, що виділення ПК CD56-високий L-селектину у жінок репродуктивного віку не змінюється впродовж менструального циклу, але рівень лігандів L-selectin-CSPG-2 на ендотеліальних клітинах ендометрія в секреторній фазі менструального циклу є вищим за рівень лігандів у проліферативній фазі [63]. ПК виділяють також інші селектинові ліганди: сіалілстадієспецифічний ембріональний антиген-1 (sialyl stage-specific embryonic antigen-1), sialyl-Lewis (sLe) — ліганд, PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1), які зв'язуються з E- і P-селектинами [35, 39, 50, 62], а ці два типи селектинів (E- та P-selectins) виділяються в базальній відповідаючій оболонці [6].

ПК виділяють також цілий арсенал інтегринів β 1-, β 2- та β 7-родин. Серед представників родини β 1 периферійні ПК виділяють інтегрини α 5 β 1 і α 4 β 1, які є рецепторами фібронектину та судинно-клітинно-адгезивних молекул-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), інтегрини α 6- β 1, які є рецепторами ламініну [17]. При активації ПК виділення інтегринів родини β 1 змінюється: підвищується рівень α 1 β 1 та α 2 β 1-інтегринів, але зменшується продукція таких α 6 β 1 [32, 33]. Також доведено, що визначальна роль у контролі адгезії та міграції неактивованих або активованих ПК IL-2 крізь ендотеліальні клітини належить взаємодії інтегринів α 4 β 1 та адгезивних молекул VCAM-1 [3]. Така взаємодія α 4 β 1 і VCAM-1 необхідна як для пересування ПК вздовж ендотеліальних клітин, так і для щільного злипання ПК з останніми [49].

При певній формі поєднання у ланцюзі інтегринів α 4 β 7 утворюється рецептор до адгезивних молекул-1 судинно-слизового адресину (mucosal addressin cell adhesion molecule-1; MAdCAM-1), які також залучаються у процес злипання з клітинами ендотелія [39, 55]. ПК виділяють обидва типи інтегринів (α 4 β 7 та α 4 β 1) [45], які легко зв'язуються з адгезивними молекулами VCAM-1, але погано — з адгезивними молекулами слизово-судинного адресину MAdCAM-1. Очевидно, що співвідношення кількості MAdCAM-1 та VCAM-1 є фактором впливу на процес залучення різних підкласів ПК з крові до тканин. Ендометріальні ендотеліальні клітини в проліферативній фазі менструального циклу не виділяють адгезивні молекули VCAM-1, які з'являються в проміжку між середньою та пізньою частинами секреторної фази, що свідчить про залучення механізму взаємодії α 4 β 1 із VCAM-1 під час злипання ПК з ендометріальними ендотеліальними клітинами у імплантаційному періоді [43]. ПК також виділяють всі види інтегринів родини β 2 (CD11a-d/CD18), які регулюють клітинно-клітинні взаємодії. Так, CD11a/CD18, який ще має назву LFA-1 (leukocyte function-associated antigen 1), є рецептором міжклітинних адгезивних молекул ICAM-1, 2 і 3, а останні являються медіаторами злипання ПК та клітин-мішеней так само, як і процесів зв'язування та проходження через ендотеліальні клітини [3]. Виділення ПК інтегринів різного типу з родини β 2 визначають вибірковість функцій таких клітин. Так, концентрація LFA-1 вища за CD56-низький у порівнянні з клітинами CD56-високий, α M β 2 (CD11b/CD18) інтегрини виділяються всіма периферійними ПК, а інтегрини α X β 2 (CD11c/CD18) — лише половиною циркулюючих ПК [15, 55]. ПК, активовані цитокінами IL-2 або IL-12, призводять до збільшення концентрації LFA-1 та зменшення такої CD11b і CD11c [4, 32].

Клітинні елементи ендометрія виділяють різну кількість різних лігандів до інтегринів родини $\beta 2$. Так, ICAM-1 постійно виділяється судинним ендотелієм всієї відповідаючої оболонки впродовж всього менструального циклу, а ICAM-2 — тільки її поверхневою частиною і в невеликій кількості [6, 54].

Таким чином, можна зробити припущення, що хемокіни, які виробляються трофобластом та ендометріальними клітинами, контролюють процес залучення ПК із крові, а роздільне виділення ендометрієм адгезивних молекул забезпечує накопичення у відповідній оболонці окремих підгруп ПК із числа циркулюючих в крові. Теоретично у випадках, коли в периферійній крові наявний дисбаланс кількості та активності ПК та їх підгруп, процес залучення і накопичення потрібних фракцій цих клітин в ендометрії може бути зміненим, що спричиняє відповідне порушення в механізмах управління інвазією трофобласту, а це, в свою чергу, призводить до уповільнення або зміни процесів перебудови спіральних судин відповідаючої оболонки.

Отримані в ході дослідження результати можуть свідчити про те, що у пацієнтів із високим опором кровоплину в маткових артеріях існують певні порушення звичайної поведінки ПК, а саме: підвищується вміст цих клітин в крові та збільшується їх цитолітична активність. Враховуючи те, що ПК периферійної крові є джерелом їх накопичення в ендометрії, такі передіснуючі особливості імунного статусу пацієнток призводять до порушення активності і кількості мПК на плодово-материнській межі. Причому, тепер важко сказати, які саме зміни можуть спостерігатись в ендометрії. Можна припустити, що при цьому порушуються процеси відбору, переміщення та накопичення необхідних на етапах імплантації фракцій мПК, а це провокує зниження швидкості інвазії та перебудови судинного русла відпадної оболонки. На такі порушення плацентарно-маткового кровообігу імунна система

відповідає посиленням компенсаторних механізмів вагітності (посилення Тх-імунної відповіді 2-го типу). Якщо в подальшому організм не справлятиметься з утвореним хворобливим станом, може відбутися злам цих компенсаторних механізмів, що призведе до розвитку ускладнень перебігу вагітності через запуск ланцюгових побічних хворобливих змін: загальних (це є шляхом до розвитку преєклампсії), місцевих (що відбивається на функції посліду і призводить до затримки розвитку плода, до передчасного переривання вагітності) чи поєднаних (що призводять до преєклампсії або передчасного переривання вагітності за одночасної затримки розвитку плода).

Висновки

1. У вагітних з високим опором кровоплину в маткових артеріях відзначається зростання кількості ПК (CD56+, CD16+), а також підвищена їх активність, що може призводити до порушень переміщення та накопичення цих клітин у відповідній оболонці навколо плодового міхура.

2. Підвищення активності цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD69+, CD8+) і Т-хелперів (CD69+, CD4+), а також активізація продукції внутрішньоклітинних цитокінів IL-4 і IL-10 Т-лімфоцитами/Т-хелперами є компенсаторною реакцією захисту вагітності на невідповідний матково-плацентарний кровообіг.

3. У переважної кількості пацієнток задіяні механізми компенсаторних реакцій для захисту вагітності, які призводять до нормалізації материнсько-плодового кровоплину внаслідок відповідних компенсаторних морфологічних змін в маткових судинах або в структурі посліду.

4. В разі зламу взаємодії клітинних та гуморальних складових компенсаторних механізмів нормалізації материнсько-плодового кровоплину не відбувається, що негативно відбивається на перебігу вагітності або на стані плода.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aarli A., Kristoffersen E.K., Jensen T.S. et al. Suppressive effect on lymphoproliferation in vitro by soluble annexin II released from isolated placental membranes // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1997. — V. 38. — P. 313–319.
2. Agarwal R., Loganath A., Roy A.C. et al. Effect of T-helper 1 cytokines on secretion of T-helper 2 cytokines by term trophoblast cells in culture // *Gynecol. Endocrinol.* — 2000. — V. 14. — P. 305–310.
3. Allavena P., Paganin C., Martin-Padura I. et al. Molecules and structures involved in the adhesion of natural killer cells to vascular endothelium // *Journal of Experimental Medicine.* — 1991. — V. 173. — P. 439–448.
4. Allavena P., Paganin C., Zhou D. et al. Interleukin-12 is chemotactic for natural killer cells and stimulates their interaction with vascular endothelium // *Blood.* — 1994. — V. 84. — P. 2261–2268.
5. Beer A.E., Kwak J.Y., Ruiz J.E. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1996. — V. 35, № 4. — P. 376–382.
6. Burrows T.D., King A., Loke Y.W. Expression of adhesion molecules by endovascular trophoblast and decidual endothelial cells: implications for vascular invasion during implantation // *Placenta.* — 1994. — V. 15. — P. 21–33.
7. Burton G.J., Jauniaux E., Watson A.L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd Collection revisited // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — V. 181. — P. 718–724.
8. Chaouat G., Cayol V., Mairovitz V. et al. Localization of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10 at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/Fas ligand interaction for a successful allogeneic pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1999. — V. 42. — P. 1–13.
9. Chaouat G. Symposium: Current knowledge on NK cells, pregnancy and pre-eclampsia/ Introduction // *RBM on Line.* — 2008. — V. 16, № 2. — P. 170–172.
10. Check J.H., Arwitz M., Gross J. et al. Evidence that the expression of progesterone-induced blocking factor by maternal T-lymphocytes is positively correlated with conception // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1997. — V. 38. — P. 6–8.
11. Crispi F., Dominguez C., Llorba E. et al. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — V. 195. — P. 201–207.
12. Crispi F., Llorba E., Dominguez C. et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2008. — V. 30. — P. 303–309.
13. Djian V., Menu E., Thibault G. et al. Immunoactive products of placenta. V. Immunoregulatory properties of a low molecular weight compound obtained from human placental cultures // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1996. — V. 36. — P. 11–24.
14. Drake P.M., Gunn M.D., Charo I.F. et al. Human placental cytotrophoblasts attract monocytes and CD56bright natural killer cells via the actions of monocyte inflammatory protein 1alpha // *Journal of Experimental Medicine.* — 2001. — V. 193. — P. 1199–1212.
15. Frey M., Packianathan N.B., Fehniger T.A. et al. Differential expression and function of L-selectin on CD56bright and CD56dim natural killer cell subsets // *Journal of Immunology.* — 1998. — V. 161. — P. 400–408.
16. Fukui A., Fujii S., Yamaguchi E. et al. Natural killer cell subpopulations and cytotoxicity for infertile patients undergoing in vitro fertilization // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1999. — V. 41. — P. 413–422.
17. Gismondi A., Morrone S., Humphries M.J. et al. Human natural killer cells express VLA-4 and VLA-5, which mediate their adhesion to fibronectin // *Journal of Immunology.* — 1991. — V. 146. — P. 384–392.

18. Gismondi A, Santoni A. Migration of NK cells / In: Badolato R., Sozzani S (eds) *Lymphocyte trafficking in Health and Disease*. — Birkhauser, 2006. — Verlag, Basel. — P. 95.
19. Griesinger G., Saleh L., Bauer S. et al. Production of pro- and anti-inflammatory cytokines of human placental trophoblasts in response to pathogenic bacteria // *J. Soc. Gynecol. Invest.* — 2000. — V. 8. — P. 334–340.
20. Hill J.A., Melling G.C., Johnson P.M. et al. Immunohistochemical studies of human uteroplacental tissues from first trimester spontaneous abortion // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — V. 173. — P. 90–96.
21. Hornung D., Ryan I.P., Chao V.A. et al. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1997. — V. 82. — P. 1621–1628.
22. Hustin J., Schaaps J.P. Echographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — V. 157. — P. 162–168.
23. Jauniaux E., Gullbis B., Burton G.J. The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus: a review // *Placenta-Trophoblast Res.* — 2003. — V. 24. — P. 86–93.
24. Jauniaux E., Hempstock J., Greenwold N. et al. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies // *Am. J. Pathol.* — 2003. — V. 162. — P. 115–125.
25. Jauniaux E., Poston L., Burton G.J. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution // *Human Reproduction Update*. — 2006. — V. 12, № 6. — P. 747–755.
26. King A. Uterine leukocytes and decidualization // *Human Reprod. Update*. — 2000. — V. 6. — P. 28–36.
27. Kitaya K., Nakayama T., Daikoku N. et al. Spatial and temporal expression of ligands for CXCR3 and CXCR4 in human endometrium // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2004. — V. 89. — P. 2470–2476.
28. Kitaya K., Nakayama T., Okubo T. et al. Expression of macrophage inflammatory protein-1beta in human endometrium: its role in endometrial recruitment of natural killer cells // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2003. — V. 88. — P. 1809–1814.
29. Kunkel E.J., Butcher E.C. Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes // *Immunology*. — 2002. — V. 16. — P. 1–4.
30. Lachapelle M.-H., Miron P., Hemmings R., Roy D.C. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion // *J. Immunol.* — 1996. — V. 156. — P. 4027–4034.
31. Lea R.G., Underwood J., Flanders K.S. et al. A subset of patients with recurrent spontaneous abortion is deficient in transforming growth factor 2 producing "suppressor cells" in uterine tissue near placental attachment site // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2003. — V. 34. — P. 52–64.
32. Maenpaa A., Jaaskelainen J., Carpen O. et al. Expression of integrins and other adhesion molecules on NK cells; impact of IL-2 on short- and long-term cultures // *International Journal of Cancer*. — 1993. — V. 53. — P. 850–855.
33. Mainiero F., Gismondi A., Milella M. et al. Long term activation of natural killer cells results in modulation of beta1-integrin expression and function // *Journal of Immunology*. — 1994. — V. 152. — P. 446–454.
34. Maruyama T., Makino T., Sugi T. et al. Flow cytometric analysis of immune cell population in human decidua from various types of first trimester pregnancy // *Hum. Immunol.* — 1992. — V. 34. — P. 212–218.
35. Moore K.L., Thompson L.F. P-selectin (CD62) binds to subpopulations of human memory T lymphocytes and natural killer cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 1992. — V. 186. — P. 173–181.
36. Parham P. NK Cells and Trophoblasts: Partners in Pregnancy // *JEM*. — 2004. — V. 200, № 8. — P. 951–955.
37. Piccinni M.P., Scaletti C., Maggi E. et al. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy // *Neuroimmunology*. — 2000. — V. 109. — P. 30–33.
38. Pijnenborg R., Vercruyse L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies // *Placenta*. — 2006.
39. Pinola M., Saksela E., Tiisala S. et al. Human NK cells expressing alpha 4 beta 1/beta 7 adhere to VCAM-1 without preactivation // *Scandinavian Journal of Immunology*. — 1994. — V. 39. — P. 131–136.
40. Polgar K., Hill J.A. Identification of the white blood cell populations responsible for Th1 immunity to trophoblast and the timing of the response in women with recurrent pregnancy loss // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2002. — V. 53. — P. 59–64.
41. Prefumo F., Sebire N.J., Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices // *Hum. Reprod.* — 2004. — V. 19. — P. 206–209.
42. Prefumo F., Thilaganathan B., Whitley G.S. First-trimester uterine artery resistance and maternal serum concentration of asymmetric dimethylarginine // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2008. — V. 31. — P. 153–157.
43. Rees M.C., Heryet A.R., Bicknell R. Immunohistochemical properties of the endothelial cells in the human uterus during the menstrual cycle // *Human Reproduction*. — 1993. — V. 8. — P. 1173–1178.
44. Roth I., Corry D.B., Locksley R.M. et al. Human placental cytotrophoblast produce the immunosuppressive cytokine interleukin-10 // *J. Exp. Med.* — 1996. — V. 184. — P. 539–548.
45. Rott L.S., Briskin M.J., Andrew D.P. et al. A fundamental subdivision of circulating lymphocytes defined by adhesion to mucosal addressin cell adhesion molecule-1. Comparison with vascular cell adhesion molecule-1 and correlation with beta 7 integrins and memory differentiation // *Journal of Immunology*. — 1996. — V. 156. — P. 3727–3736.
46. Sacks G.P., Clover L.M., Bainbridge D.R. et al. Flow cytometric measurement of intracellular Th1 and Th2 cytokine production by human villous and extravillous cytotrophoblast // *Placenta*. — 2001. — V. 22. — P. 550–559.
47. Santoni A., Carlino C., Gismondi A. Uterine NK cell development, migration and function // *RBM on Line*. — 2008. — V. 16, № 2. — P. 202–210.
48. Sargent I., Borzychowski A., Redman C.W.G. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview // *RBM on line*. — 2006. — V. 13, №5. — P. 680–686.
49. Schneider M.K., Strasser M., Gilli U.O. et al. Rolling adhesion of human NK cells to porcine endothelial cells mainly relies on CD49d-CD106 interactions // *Transplantation*. — 2002. — V. 73. — P. 789–796.
50. Snapp K.R., Ding H., Atkins K. et al. A novel P-selectin glycoprotein ligand-1 monoclonal antibody recognizes an epitope within the tyrosine sulfate motif of human PSGL-1 and blocks recognition of both P- and L-selectin // *Blood*. — 1998. — V. 91. — P. 154–164.
51. Springer T.A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm // *Cel.* — 1994. — V. 76. — P. 301–314.
52. Szekeres-Bartho J., Wegmann T.G. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance // *J. Reprod. Immunol.* — 1996. — V. 31. — P. 81–95.
53. Szereday L., Varga P., Szekeres-Bartho J. Cytokine production by lymphocytes in pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1997. — V. 38. — P. 418–422.
54. Tawia S.A., Beaton L.A., Rogers P.A. Immunolocalization of the cellular adhesion molecules, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM), in human endometrium throughout the menstrual cycle // *Human Reproduction*. — 1993. — V. 8. — P. 175–181.
55. Uksila J., Salmi M., Butcher E.C. et al. Function of lymphocyte homing-associated adhesion molecules on human natural killer and lymphokine-activated killer cells // *Journal of Immunology*. — 1997. — V. 158. — P. 1610–1617.
56. Vassiliadou N., Bulmer J.N. Immunohistochemical evidence for increased numbers of 'classic' CD57+ NK cells in the endometrium of women suffering spontaneous early pregnancy loss // *Human Reproduction*. — 1996. — V. 11. — P. 1569–1574.
57. Vassiliadou N., Bulmer J.N. Characterization of endometrial T lymphocyte subpopulations in spontaneous early pregnancy loss // *Human Reproduction*. — 1998. — V. 13. — P. 44–47.
58. Vassiliadou N., Searle R.F., Bulmer J.N. Elevated expression of activation molecules by decidual lymphocytes in women suffering spontaneous early pregnancy loss // *Human Reproduction*. — 1999. — V. 14. — P. 1194–1200.
59. Veenstra van Nieuwenhoven A.L., Bouman A. et al. Cytokine production in natural killer cells and lymphocytes in pregnant women compared with women in the follicular phase of the ovarian cycle // *Fertil. Steril.* — 2002. — V. 77. — P. 1032–1037.
60. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L. et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? // *Immunology Today*. — 1993. — V. 14. — P. 353–356.
61. Wu X., Jin L.P., Yuan M.M. et al. Human first-trimester trophoblast cells recruit CD56brightCD16+ NK cells into decidua by way of expressing and secreting of CXCL12/stromal cell-derived factor 1 // *Journal of Immunology*. — 2005. — Vol. 175. — P. 61–68.
62. Yago T., Tsukuda M., Fukushima H. et al. IL-12 promotes the adhesion of NK cells to endothelial selectins under flow conditions // *Journal of Immunology*. — 1998. — V. 161. — P. 1140–1145.
63. Yamaguchi T., Kitaya K., Daikoku N. et al. Potential selectin L ligands involved in selective recruitment of peripheral blood CD16+ natural killer cells into human endometrium // *Biology of Reproduction*. — 2006. — V. 74. — P. 35–40.
64. Yokoyama M., Riley J. NK cells and their receptors // *RBM on Line*. — 2008. — V. 16, № 2. — P. 173–191.
65. Yu C.K.H., Khouri O., Onwudiwe N. et al. The fetal medicine foundation second-trimester screening group. prediction of pre-eclampsia by uterine artery doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 31.