

УДК 618.3:616-092.11.19:618.177-071.1

Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць

Фенотипічні особливості імунокомпетентних клітин у I–II триместрах вагітності в жінок із безплідністю в анамнезі

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 1(89): 11-16; doi 10.15574/PP.2022.89.11

For citation: Tumanova LE, Kolomiets EV. (2022). Phenotypic features of immunocompetent cells in I-II pregnancy trimesters in women with anamnesis infertility. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(89): 11-16. doi 10.15574/PP.2022.89.11

Вирішення соціально-економічної проблеми підвищення народжуваності в Україні є неможливим без визначення механізмів порушень перебігу вагітності, серед яких важливе місце посідають імунні, та без розроблення індивідуалізованих науково-обґрунтованих схем терапії.

Мета — визначити особливості рівнів імунокомпетентних клітин крові на основі CD-фенотипу в жінок із безплідністю в анамнезі на різних термінах вагітності.

Матеріали та методи. За допомогою клітинного цитофлуориметра «FACScan» (Becton Dickinson, США) і тест-систем «Becton Dickinson» (США) визначено з використанням моноклональних антитіл (МКА) до диференційних антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 та маркерів активації (HLA-DR, CD25, CD69) або тих, що мають інгібіторні властивості (CD158a), відносні рівні імунокомпетентних клітин (кл) крові в 436 невагітних (референтна група n) та 514 вагітних жінок із безплідністю в анамнезі в різні терміни I і II триместрів вагітності (групи а-е).

Результати. На тлі зниженої кількості лімфоцитів і підвищення гранулоцитів крові у вагітних жінок виявлено достовірно високий відносний рівень Т-лімфоцитів і субпопуляції Т-цитотоксичних з їх активацією (CD3+CD8+HLA-DR+/- і CD3+CD8+CD56+/-) та високим рівнем активованих NK (CD3-CD56+DR+ і CD3-CD56+CD69+) до 19-го тижня вагітності. У цей термін вагітності також відбувається як підвищення кількості Т-хелперів (CD3+CD4+/-), так і їх активація з експресією на мембранах HLA-DR- і CD25-молекул.

У перші 10 тижнів вагітності констатовано зниження експресії інгібіторних молекул CD158a (KIR2DL1) на NK T CD3+CD4+CD56+/- кл та відносного рівня В-лімфоцитів (CD19+), а також їх субпопуляції В-1а (CD19+CD5+) від 8 до 28-го тижня.

Висновки. Особливості рівнів клітин імунної системи периферичної крові за даними їх CD-фенотипів дають змогу вважати доцільними спостереження за динамікою найважливіших із них (CD3+CD8+HLA-DR+/-, CD3+CD8+CD56+/-, CD3-CD56+DR+/-, CD3-CD56+CD69+/-, CD3+CD4+/-, CD3+CD4+HLA-DR+, CD3+CD4+CD25+/-, CD19+/-, CD19+CD5+/- кл та ін.) та індивідуальний аналіз комплексу показників як додаткових предикторів ускладнення вагітності.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: CD-фенотип, імунокомпетентні клітини, вагітні, неплідність в анамнезі, проточна цитометрія.

Phenotypic features of immunocompetent cells in I–II pregnancy trimesters in women with anamnesis infertility

L.E. Tumanova, E.V. Kolomiets

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

It is impossible to solve the socio-economic problem of increasing the birth rate in Ukraine without determining the mechanisms of pregnancy disorders, among which immune ones occupy an important place, and developing individualized scientifically based therapy schemes.

Purpose — to determine the characteristics of levels of immunocompetent blood cells based on the CD phenotype in women with a history of infertility at different stages of pregnancy.

Materials and methods. With a FACScan cell cytofluorimeter (Becton Dickinson, USA) and a test of Becton Dickinson systems (USA) determined using monoclonal antibodies (MCAs) to differentiated lymphocyte antigens, and activation markers (HLA-DR, CD25, CD69) or having inhibitory properties (CD158a) relative levels of immunocompetent cells 436 non-pregnant (reference group n) and 514 pregnant women with a history of infertility at different dates of the I and II trimesters of pregnancy (groups a-e).

Results. Against the background of reduced lymphocyte count and increased blood granulocytes in pregnant women, a significantly high relative level of T-L and T-cytotoxic subpopulations were found with their activation (CD3+CD8+HLA-DR+/- and CD3+CD8+CD56+/-). In this gestation period there is also an increase as the number of T-helpers (CD3+CD4+/-), and their activation with expression on the membranes of HLA-DR- and CD25-molecules.

In the first 10 weeks of pregnancy, a decrease in the expression of inhibitory molecules CD158a (KIR2DL1) on NK T CD3+CD4+CD56+/- cl and the relative level of B-lymphocytes (CD19+), as well as their subpopulations B-1a (CD19+CD5+) from 8 to 28 weeks was noted.

Conclusions. The peculiarities of the levels of peripheral blood immune system cells according to their CD phenotypes make it possible to observe the dynamics of the most important of them (CD3+CD8+HLA-DR+/-, CD3+CD8+CD56+/-, CD, CD3+CD4+/-, CD3+CD4+HLA-DR+, CD3+CD4+CD25+/-, CD19+/-, CD19+CD5+/- cl and in.).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local ethics committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: CD-phenotype, immunocompetent cells, pregnant women, history of infertility, flow cytometry.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищення рівня народжуваності є важливою стратегією розвитку України, тоді як частка безплідних шлюбів залишається високою (20%). Тому пошук причин порушень нормального перебігу вагітності із визначенням їх механізмів та розроблення індивідуалізованих науково-обґрунтованих схем терапії є актуальними і важливими. Одними зі складних механізмів взаємовідносин плід—мати є імунологічні, які системою прямого та зворотного зв'язку забезпечують толерантність і запобігання відторгненню чужих для вагітної антигенів батька.

Відомо, що в перші тижні вагітності при імплантації в децидуальній оболонці накопичуються CD3-56+NK-клітини, CD3+ Т-лімфоцити (Т-л) та CD14+ макрофаги (відповідно 80% і по 10%), які забезпечують імунну відповідь жінки щодо розвитку Т-хелперів (Т-х) 1 або 2-го типу [8].

Важливим напрямом сучасних досліджень, у тому числі виявлення механізмів нормальної та ускладненої вагітності, є визначення особливостей імунного статусу жінки, у тому числі ролі найбільш значущих антигенів, які експресують на мембранах імунокомпетентних клітин. На сьогодні метод проточної цитометрії дає змогу дослідити кількість цих лімфоцитів і маркерів їх активації, проліферації, міжклітинної кооперації тощо [3,6,10].

Мета дослідження — визначити особливості рівнів імунокомпетентних клітин крові на основі CD-фенотипу в жінок із безплідністю в анамнезі на різних термінах вагітності.

Матеріали та методи дослідження

За допомогою клітинного цитофлуориметра «FACSCan» (Becton Dickinson, США) і тест-си-

стем «Becton Dickinson» (США) визначено з використанням моноклональних антитіл (МКА) до диференційованих антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 та маркерів активації (HLA-DR, CD25, CD69) або тих, що мають інгібіторні властивості (CD158a), відносні рівні імунокомпетентних клітин (кл) крові [2] у 436 невагітних (референтна група n) та 514 вагітних жінок (групи a-e) із безплідністю в анамнезі на I–II триместрах вагітності. Усі жінки поінформовані про проведення дослідження та дали згоду. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Проаналізовано особливості показників у жінок із безплідністю в анамнезі, зокрема, у невагітних (група n) і вагітних на I–II триместрах: група a — 4–7-й тиждень (140 жінок); група b — 8–9-й тиждень (163 жінки); група c — 10–12-й тиждень (133 жінки); група d — 13–18-й тиждень (63 жінки); група e — 19–28-й тиждень (15 жінок).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз виявив достовірне зниження відносного рівня лімфоцитів (в усіх групах $p < 0,001$) та підвищення гранулоцитів у вагітних (в усіх групах $p < 0,001$) порівняно з невагітними (рис. 1).

Відносний рівень моноцитів крові у перші 7 тижнів вагітності мав тенденцію до підвищення, тоді як від 8 до 19-го тижня спостерігалось його достовірне зниження, у групі e різниця була недостовірною (рис. 2).

Аналіз кількості Т-л і субпопуляцій з різними поверхневими маркерами у крові жінок показав достовірне підвищення відносного рівня Т-клітин (CD3+) у вагітних усіх груп до 19-го

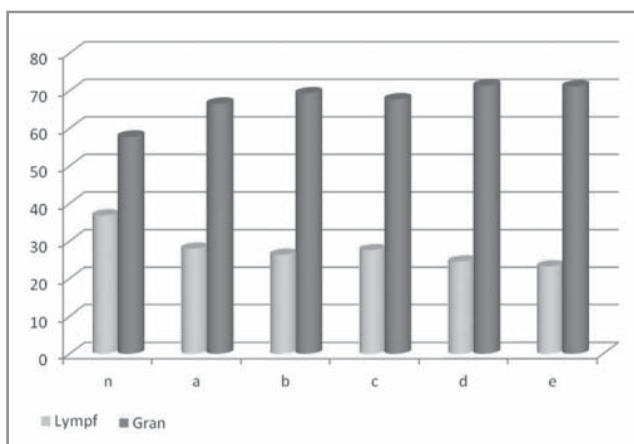


Рис. 1. Відносний рівень лімфоцитів (Lymph) та гранулоцитів (Gran) у невагітних (група n) та вагітних жінок (групи a-e)

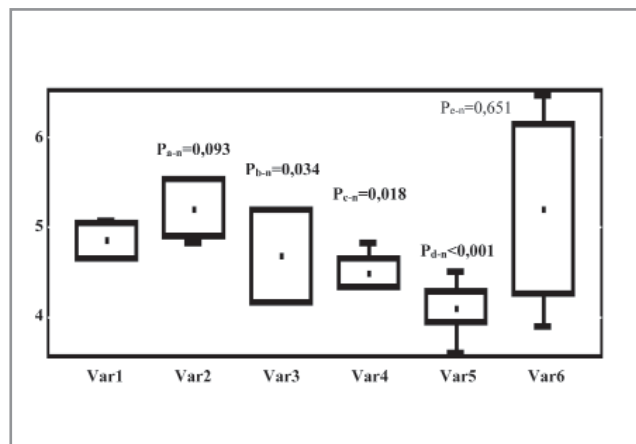


Рис. 2. Відносні рівні моноцитів у невагітних (група n — Var 1) та вагітних жінок (групи a-e — відповідно Var 2 — Var 6)

Таблиця 1

Середні відносні рівні імункомпетентних клітин (Т-, В-лімфоцитів і субпопуляцій) з експресією маркерів активації в невагітних жінок (група n) та пацієнток на різних термінах вагітності (групи а-е)

| Показник | Група пацієнток | | | | | |
|-------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | n | a | b | c | d | e |
| CD3+ | 72,5 [67,4; 77,3] | 75,4* [71,2; 79,2] | 75,9* [71,5; 79,3] | 75,4* [71,1; 79,9] | 75,1* [71,3; 80,0] | 74,8 [71,6; 78,8] |
| HLA-DR+ | 10,5 [7,6; 14,4] | 10,2 [7,9; 14,5] | 10,9 [7,8; 14,2] | 11,3 [8,6; 15,7] | 11,3 [8,1; 13,9] | 7,9 [6,5; 12,3] |
| CD56+ | 1,5 [1,5; 6,2] | 4,5* [1,8; 9,7] | 4,6* [1,8; 7,9] | 4,8* [1,5; 9,1] | 4,3* [1,5; 8,4] | 1,5* [1,5; 1,5] |
| CD158a+ | 3,4 [1,2; 5,0] | 3,1 [1,3; 4,9] | 3,2 [1,5; 5,1] | 3,1 [1,3; 5,4] | 2,8 [1,2; 3,1] | 3,9 [1,8; 4,6] |
| CD5 - | 7,1 [3,8; 12,2] | 7,7 [4,1; 12,2] | 8,7* [4,8; 14,7] | 7,6 [4,3; 14,2] | 6,7 [4,0; 10,4] | 7,9 [6,4; 11,3] |
| CD4-CD8- | 2,1 [0,5; 4,7] | 1,7 [0; 3,6] | 2,5 [0,6; 4,5] | 1,9 [0,1; 4,3] | 2,9 [0,1; 4,8] | 3,4 [2,3; 5,3] |
| CD3+CD4+ | 44,4 [38,4; 49,5] | 46,7* [40,6; 50,7] | 46,5* [41,8; 50,8] | 46,6* [41,5; 51,4] | 45,1 [41,0; 49,4] | 44,9 [41,4; 48,4] |
| HLA-DR+ | 5,7 [0; 8,5] | 6,8* [5,4; 8,8] | 6,7* [5,4; 8,9] | 6,8* [5,0; 9,2] | 6,3* [4,8; 9,1] | 3,5 [2,0; 5,2] |
| CD69+ | 3,0 [1,7; 5,8] | 2,9 [1,9; 5,7] | 2,8 [1,8; 4,8] | 3,4 [2,1; 5,4] | 3,7 [1,8; 7,1] | 3,4 [2,3; 5,3] |
| CD25+ | 8,1 [3,4; 26,5] | 18,5* [5,6; 27,5] | 21,3* [9,9; 26,5] | 17,8* [4,5; 26,5] | 20,1* [4,3; 32,1] | 6,8 [5,4; 7,0] |
| CD56+ | 1,8 [0,9; 3,7] | 1,9 [0,9; 3,6] | 1,8 [0,9; 3,4] | 2,1 [0,9; 4,3] | 2,2* [1,4; 4,9] | 2,2 [1,4; 2,7] |
| CD158a+ | 1,6 [0,7; 3,8] | 1,6 [0,7; 3,1] | 1,9 [0,7; 3,6] | 1,7 [0,6; 3,3] | 1,0 [^] [0,5; 3,1] | 2,3 [0,9; 3,3] |
| CD25hi CD127lo | 4,9 [2,3; 7,3] | 4,3 [2,6; 6,5] | 3,1* [2,0; 5,7] | 3,9 [2,4; 6,9] | 5,2 [2,8; 6,9] | 2,9 [2,0; 5,3] |
| CD19+ | 9,9 [7,6; 13,0] | 9,5* [7,2; 11,7] | 9,3 [^] [7,4; 11,8] | 8,9* [7,1; 11,3] | 10,2 [7,2; 12,4] | 9,6 [7,7; 10,6] |
| CD5+ | 16,3 [11,0; 22,8] | 15,5 [11,1; 20,2] | 12,7* [8,6; 18,3] | 13,2 [9,7; 17,9] | 14,1 [^] [10,0; 20,7] | 7,2* [6,2; 12,3] |

Примітки: * – різниця достовірна з групою n; ^ – тенденція до достовірної різниці з групою n.

тижня вагітності (групи а-d) із високою кількістю CD3+CD56+-кл (Т-л із маркерами НК); у групі е виявлено тенденцію до зниження середніх показників CD3+-кл порівняно з першими тижнями вагітності (група а) (табл. 1).

Середній відсоток Т-х (CD3+CD4+-кл) та їх активація за даними експресії на поверхні молекул CD25 і HLA-DR також була підвищеною у перші 18 тижнів (групи а-d) (табл. 1). У групі е достовірно нижчим, ніж у групі а, був середній рівень Т-х із маркерами активації на поверхні – CD25 ($p=0,018$) та HLA-DR ($p<0,001$), останній показник не відрізнявся від норми ($p=0,197$) (табл. 1). Експресія на цих клітинах маркера НК (CD56+-кл) була достовірно підвищеною ($p=0,040$), (так само як і тенденція до підвищення на них CD158a, $p=0,080$), лише в групі d, тобто в термін від 13 до 18-го тижня вагітності.

Звертає увагу достовірне зниження відносного рівня CD3+CD4+ CD25hiCD127lo-кл на 8–9-му тижні вагітності порівняно як із референтною групою ($p<0,001$), так і з групою а ($p=0,001$) (табл. 1).

Відносний рівень CD19+-кл був зниженим протягом перших 12 тижнів (у групі b – тен-

денція до зниження – $p=0,060$) з достовірним зниженням кількості В-л з експресією CD5+ з 8-го тижня та надалі (табл. 1).

Відмічалось достовірне підвищення рівня Т-цитотоксичних (CD3+CD8+) у вагітних всіх груп до 19-го тижня вагітності (групи а-d) і тих із них, що несуть на мембрані антигени гістосумісності II класу – DR (їх висока активація), а також CD56 (табл. 2).

У вагітних усіх груп відносна кількість НК (CD3-CD56+-кл) не відрізнялася від такої в жінок референтної групи, але активація їх у всіх групах була високою за даними аналізу CD3-CD56+HLA-DR+- (за винятком групи е) та CD3-CD56+69+-кл (табл. 2).

Середній відсоток Т-кілерів (НК Т CD3+CD8+CD56+) був достовірно високим у всіх групах, за винятком групи е, їх активність достовірно зросла в групі с (за даними ...HLA-DR+-кл, $p=0,004$) та групах d і e (...CD69+-кл, $p=0,020$ та $p=0,021$) (табл. 2), в останній групі (е) також простежувалась тенденція до підвищення ... CD158a+ ($p=0,071$) порівняно з нормою та достовірно зростання ($p=0,018$) – з першими тижнями вагітності (група а).

Таблиця 2

Середні відносні рівні імункомпетентних клітин (Т-цитотоксичних, Т-кілерів і натуральних кілерів) з експресією маркерів активації в невагітних жінок (група n) та пацієнток на різних термінах вагітності (групи а-е)

| Показник | Група пацієнток | | | | | |
|--------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | n | a | b | c | d | e |
| CD3+CD8+ | 24,5 [20,3; 29,8] | 26,5* [22,1; 30,5] | 25,8* [22,4; 29,7] | 25,7^ [21,9; 30,4] | 26,1* [23,4; 31,8] | 27,2 [20,3; 22,3] |
| HLA-DR+ | 17,3 [11,2; 25,7] | 19,4* [12,7; 27,5] | 20,1* [13,5; 27,2] | 21,8* [16,7; 28,7] | 20,7* [15,3; 29,9] | 10,6 [7,7; 14,7] |
| CD56+ | 13,3 [7,2; 21,4] | 18,2* [12,2; 27,5] | 17,1* [12,0; 24,7] | 18,6* [12,5; 26,0] | 16,8* [6,9; 15,8] | 16,3 [10,3; 22,3] |
| CD158a+ | 4,9 [2,6; 9,9] | 5,1 [2,6; 8,6] | 6,2 [2,9; 9,3] | 6,5 [3,2; 9,4] | 4,8 [3,6; 8,4] | 7,9 [3,4; 10,1] |
| CD3-CD56+ | 11,7 [8,4; 15,7] | 11,4 [7,9; 14,0] | 11,1 [8,6; 14,1] | 10,8 [7,9; 14,5] | 10,4 [7,6; 13,8] | 10,9 [7,4; 12,2] |
| HLA-DR+ | 11,7 [6,5; 18,5] | 14,6* [7,8; 21,9] | 13,6* [8,6; 23,3] | 15,6* [10,1; 23,3] | 16,6* [10,5; 23,4] | 14,7 [10,0; 24,8] |
| CD69+ | 6,8 [4,3; 12,1] | 8,7* [6,1; 14,5] | 7,7* [5,5; 10,6] | 7,2* [5,3; 13,4] | 9,6* [4,3; 12,1] | 11,3* [10,0; 13,2] |
| CD8+ | 54,9 [45,8; 63,8] | 57,2 [45,8; 63,8] | 55,5 [46,4; 64,4] | 53,5 [45,9; 61,1] | 55,6 [46,1; 62,4] | 50,1 [43,4; 62,1] |
| CD158a+ | 28,5 [18,5; 41,0] | 29,9 [20,4; 44,5] | 28,9 [19,2; 42,8] | 29,4 [19,0; 42,7] | 28,5 [20,8; 47,9] | 36,6 [27,3; 45,8] |
| NK T CD3+CD8+CD56+ | 3,4 [1,7; 6,1] | 5,2* [2,9; 7,8] | 5,2* [2,9; 7,8] | 5,2* [3,6; 7,4] | 4,8* [3,4; 7,8] | 2,9 [2,1; 4,8] |
| HLA-DR+ | 14,7 [8,5; 26,8] | 15,3^ [10,3; 30,5] | 17,8 [10,1; 26,5] | 19,4* [12,6; 28,4] | 17,9 [8,7; 17,5] | 16,4 [10,5; 32,2] |
| CD69+ | 11,3 [7,0; 18,2] | 13,1 [8,1; 21,3] | 12,1 [7,5; 17,3] | 12,1 [7,3; 19,6] | 14,3* [8,8; 24,9] | 20,6* [12,5; 13,6] |
| CD158a+ | 10,5 [5,8; 21,6] | 10,1 [5,0; 16,0] | 9,5 [4,7; 18,3] | 14,1 [5,7; 25,2] | 9,3 [5,2; 15,2] | 15,0^ [10,1; 31,8] |
| NK T CD3+CD4+CD56+ | 0,8 [0,4; 1,5] | 0,8 [0,4; 1,5] | 0,8 [0,4; 1,5] | 0,9 [0,4; 1,5] | 1,1* [0,7; 1,9] | 0,9 [0,6; 1,4] |
| HLADR+ | 14,6 [7,2; 25,0] | 15,6 [7,8; 26,5] | 15,3^ [9,9; 25,8] | 15,8^ [8,9; 27,9] | 18,3* [8,9; 27,6] | 16,3 [3,9; 18,9] |
| CD69+ | 9,5 [3,9; 20,0] | 11,4 [5,5; 20,7] | 7,7 [4,8; 13,6] | 9,8 [4,9; 20,9] | 10,7 [5,7; 19,7] | 14,1 [8,8; 16,4] |
| CD158a+ | 5,2 [0,9; 13,7] | 4,7 [1,1; 12,3] | 3,6* [0,6; 8,6] | 4,8 [1,8; 10,3] | 3,6 [0,9; 7,7] | 5,8 [2,6; 8,9] |

Примітки: * — різниця достовірна з групою n; ^ — тенденція до достовірної різниці з групою n.

Відносний рівень NK T CD3+CD4+CD56+, так само як і їх активація (% ... HLA-DR+к-л) (табл. 2), був підвищеним тільки в групі d порівняно як і з референтною групою (p=0,007), так і з середніми показниками на початку вагітності (група a), (p=0,024).

Експресія молекул CD158a (KIR2DL1), які мають інгібіторні властивості, була достовірно зниженою лише в NK T CD3+CD4+CD56+к-л у термін 8–10 тижнів вагітності (p=0,014), тоді як у субпопуляціях CD3+CD8+, CD3-CD56+ і NK T CD3+CD8+CD56+ не відрізнялася від невагітних на всіх тижнях I–II триместрів (p>0,05), (табл. 2).

Узагальнюючи отримані результати, можна констатувати поступове достовірне зниження відносного рівня лімфоцитів із підвищенням гранулоцитів у вагітних усіх досліджених груп. Середні відсоткові рівні моноцитів знижувалися від 8 до 19-го тижня, а на термінах 19–28 тижнів не відрізнялися від показників невагітних.

З огляду на важливість кооперативної взаємодії імункомпетентних клітин визначено також відносний рівень їх популяцій та субпопуляцій.

Виявлено достовірне підвищення рівня Т-л (CD3+) до 19-го тижня вагітності (групи a-d) з високою кількістю тих, що експресують на мембрані маркери NK (CD3+CD56+к-л). Середній відсоток Т-л-хелперів (CD3+CD4+к-л) та їх кількість з маркерами активації (HLA-DR і CD25) також підвищені в той самий термін.

В останній досліджуваній групі в терміні від 19 до 28 тижнів є достовірно нижчою, ніж на початку вагітності (4–7-й тижні), частка Т-х із маркерами активації на поверхні — CD25 та HLA-DR, а останній показник досягає норми, що можна трактувати як позитивні тенденції для нормального перебігу вагітності (особливо якщо це активність Т-х 1-го типу).

Відомо, що HLA-DR є поверхневим маркером тривалої активації лімфоцитів крові, який до того ж бере участь у регуляції імунної від-

повіді з розпізнаванням антигенів як «свій-чужий» [6]. Підвищення експресії рецептора до ІЛ-2 (CD25+) на лімфоцитах свідчить про їх активацію, але клітинам із фенотипом CD4+CD25+ властива висока супресивна активність (Т-регуляторні клітини — Т-рег) [7], що є прогнозопозитивним фактором для розвитку плода в ці терміни вагітності.

У ті самі терміни (від 4 до 19-го тижня) у вагітних відбувається достовірне підвищення рівня субпопуляції CD3+CD8+-кл і експресії на їх мембрані CD56+ (Т-цитолітичні клітини), (як і для популяції Т-л), а також їх активація за даними високої кількості з HLA-DR (так само як і у Т-л-хелперів).

Підвищення рівня Т-супресорів / цитотоксичних лімфоцитів із маркерами NK (Т-цитолітичні) у цей термін вагітності може насторожувати, але вважаємо позитивним той факт, що надалі (від 19-го тижня) відносний рівень CD3+CD8+CD56+ не відрізняється від референтної групи ($p=0,791$) та достовірно нижчий, ніж на початку вагітності (група а) ($p=0,046$).

Відносний рівень клітин із маркером В-л (CD19) знижений протягом перших 12 тижнів зі зниженням частки цих лімфоцитів, що експресують CD5 (12–28 т), найбільш низьким є показник CD19+CD5+-кл у вагітних в останній досліджуваній групі — у термін 19–28 тижнів, коли він нижчий, ніж на початку обстеження — у термін 4–7 тижнів ($p<0,001$). Можна трактувати отримані дані як підвищення в І триместрі вагітності ризику інфекційних ускладнень, особливо бактеріальних. З іншого боку, вважаємо низький відносний рівень субпопуляції В-1а (CD5+) В-л, яка експресує Ig з низькою афінністю до власних антигенів, позитивним предиктором для цих жінок. Відомо, що зростання цієї підгрупи В-кл спостерігається в разі аутоімунних порушень (ревматоїдний артрит, інсулінозалежний цукровий діабет, хвороба Грейса та ін.) [3,5,10], що може стати загрозливою ситуацією для вагітності.

Позитивним предиктором нормального перебігу у вагітних усіх досліджених груп можна вважати незмінну кількість середнього відсотка натуральних кілерів CD3-CD56+ (хоча і з підвищенням їх активації за високим рівнем ...DR+-, ... CD69+- та ... CD25+-кл) та CD3-CD56+8+-кл і CD3-CD56+CD158+-кл. NK (CD3-CD56+-кл), здатних до лізису чужорідних клітин-мішеней без попередньої сенсibiliзації, антитілозалежної цитотоксичної активності, яка здійснюється з використанням багатьох рецепторів, у тому

числі CD69 як молекули костимуляції для активації і проліферації клітин, у тому числі регуляції синтезу цитокінів, та інгібіторного CD158a [2,4,9].

Середній відсоток Т-кілерів / цитотоксичних (NK Т CD3+CD8+CD56+) достовірно підвищений до 19-го тижня вагітності, їх активність зростає з 10-го тижня, коли підвищується відносний рівень ...HLA-DR+-кл, а з 13-го тижня — ...CD69+-кл, з 19-го тижня відмічається тенденція до підвищення ... CD158a+ порівняно з нормою, і цей показник вищий, ніж у перші 4–7 тижнів.

Відносний рівень Т-х (CD3+CD4+) з маркерами NK та їх активація за показником тих із них, що експресують HLA-DR, підвищується тільки в термін 13–18 тижнів, коли достовірно зростає і активація Т-цитотоксичних (CD3+CD8+) з маркерами NK.

Виявлено зменшення відносного рівня Т-регуляторних клітин CD3+CD4+ CD25hi CD127lo-клітин, які можуть забезпечувати захист від прозапальних факторів впливу, на 8–9-му тижні вагітності як відносно норми, так і порівняно з показниками перших тижнів (4–7-го) вагітності. Це можна трактувати як період можливого порушення про/протизапального балансу ланок імунітету периферичної крові.

Відносна кількість клітин з інгібіторними молекулами CD158a (KIR2DL1), що експресуються субпопуляціями Т-л і NK, достовірно знижена лише у NK Т CD3+CD4+CD56+-кл у період 8–10 тижнів вагітності ($p=0,014$), тоді як у субпопуляції Т-с/ц, NK і Т-кілерів не відрізняється від невагітних на всіх тижнях I–II триместрів ($p>0,05$).

З огляду на дослідження В.П. Чернишова та співавт. [1], які вважають предикторами негативного перебігу екстракорпорального запліднення наявність 3 і більше відхилень від норми ряду показників імунітету, слід наголосити, що до таких у наших хворих належать середні підвищені рівні CD3+CD56+-, CD3+CD8+-, CD3+CD8+HLA-DR+-, CD3-CD56+HLA-DR+-(8–18 тижні), але розподіл частки вагітних жінок із цими показниками, що перевищують вказану авторами небезпечну межу, у групах становить відповідно 0(е)-11(а)%, ($p>0,05$), 10(б)-27(д)%, ($p=0,004$), 0(е)-20(а)%, ($p=0,044$), 14(а)-20(е)%, ($p>0,05$). Отримані дані свідчать про достовірне підвищення кількості жінок із прогнозо негативними для перебігу вагітності маркерами — Т-цитотоксичних лімфоцитів від min на 8–10-му до max на 13–18-му (із високим

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рівнем 20% на 19–24-му тижнях) зі зниженням їх активації за експресією антигенів гістосумісності II класу (DR) від початку вагітності до її відсутності після 19-го тижня.

Висновки

Підвищений середній рівень (%) Т-л (CD3+) і Т-ц (CD3+CD8+-кл з їх активацією за рівнем експресії HLA-DR+) і маркерів на мембранах NK (CD56+-л), так само як і активацію самих природних кілерів (CD3-CD56+DR+ і CD3-CD56+ CD69+) до 19 тижнів, вважаємо логічним, але не виключаємо обґрунтованість індивідуального аналізу ступеня зростання та подальших спостережень (III триместр).

У термін від 4 до 18-го тижня вагітності достовірно підвищуються відносні рівні CD3+

CD4+-клітин-хелперів та їх активація зі зростанням експресії на їх мембранах активаційних маркерів — HLA-DR і CD25; збільшення кількості в крові CD3+CD4+CD25+-Т-рег у цей період може відіграти позитивну роль для формування толерантності імунної системи до антигенів плода.

Низький відносний рівень В-л (перші 10 тижнів) та їх субпопуляції В-1а з експресією імуноглобулінового рецептора зі слабкою афінністю до антигенів (CD19+CD5+) з 8-го тижня і далі протягом досліджених нами I–II триместрів можна враховувати як додаткові позитивні предиктори для вагітності та додаткові маркери можливих інфекційних ускладнень (особливо в жінок із хронічними процесами).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Chernyshov VP, Sudoma IA, Donskoy BV, Goncharova YA. (2013). Multiple immune accentuations in women with ivf failures and efficacy of intravenous immunoglobulin administration. J. NAMN of Ukraine. 19: 212–218. [Чернишов ВП, Судома ІО, Донской БВ, Гончарова ЛО. (2013). Множинні імунні акцентуації при невдачах імплантації у циклах екстракорпорального запліднення та ефективність застосування внутрішньовенного імуноглобуліну. Журн НАМН України. 19: 212–218].
2. Donskoy BV, Chernyshov VP, Osypchuk DV. (2011). The immunophenotypic characteristics of two functionally different NK cells subpopulations in peripheral human blood. Physiol Journal: 29–35. [Донской БВ, Чернишов ВП, Осипчук ДВ. (2011). Імунофенотипова характеристика двох функціонально різних субпопуляцій натуральних кілерних клітин периферичної крові людини. Фізіол журнал: 29–35].
3. Khaydukov SV, Zurochka AV. (2011). Analysis of T helper subpopulations (Th1, Th2, Treg, Th17, activated T-helpers) by means of flow cytometry. Medical Immunology. 13 (1): 7–16. [Хайдуков СВ, Зурочка АВ. (2011). Цитометрический анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные). Мед иммунология. 13 (1): 7–16].
4. Kumar V, Medhi B. (2008). Emerging role of uterine natural killer cells in establishing pregnancy. Iran J Immunol. 5 (2): 71–81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18523352/>.
5. Kushch OG, Zlobina OV. (2012). Quantitative and qualitative analysis of the distribution of CD5+-lymphocytes in the decidua cover of the uterus in I AND II periods of pregnancy in phytosis physis Current issues of modern medicine. 12, 3 (39): 147–150. [Куш ОГ, Злобіна ОВ. (2012). Кількісний та якісний аналіз розподілення CD5+-лімфоцитів в децидуальній оболонці матки в I і II періодах вагітності при фізіо-
6. Litvinova LS, Gutsol AA, Sokhnevich NA et al. (2014). Basic surface markers of functional activity T-lymphocytes. Medical Immunology. 16 (1): 7–26. [Литвинова ЛС, Гуцол АА, Сохоневич НА і др. (2014). Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов. Мед иммунология. 16 (1): 7–26].
7. Morozov SA et al. (2020). Balance of CD4+IFN γ + and CD4+CD25hiT-cells as early predictor of a 3-month outcome in ischemic stroke patients. Medical Immunology. 22 (4): 675–684. [Морозов СА, Тихонова МА, Пронкина НВ и соавт. (2020). Баланс CD4+IFN γ + и CD4+CD25hiT-клеток как ранний предиктор 3-месячного исхода у больных ишемическим инсультом. Мед. иммунология. 22 (4): 675–684]. doi: 10.15789/1563-0625-BOC-1993.
8. Smirnova TL, Portnova EV, Sergeeva VE. (2015). Immunity and pregnancy. [Смирнова ТЛ, Портнова ЕВ, Сергеева ВЕ. (2015). Иммунитет и беременность].
9. Warren HS, Campbell AJ, Waldron JC, Lanier LL. (2001). Biphasic response expressing both activating and inhibitory killer Ig-like. Intern Immunol. 13 (8): 1043–1052. URL: <https://read.qxmd.com/read/11470774/biphasic-response-of-nk-cells-expressing-both-activating-and-inhibitory-killer-ig-like-receptors>.
10. Zurochka AV, Khaydukov SV, Kudryavtsev IV, Chereshnev VA. (2013). Protochnaya tsitometriya v meditsine i biologii. Yekaterinburg : RIO UrORAN: 552. Bibliogr: 483–551. [Зурочка АВ, Хайдуков СВ, Кудрявцев ИВ, Черешнев ВА. (2013). Проточная цитометрия в медицине и биологии. Екатеринбург: РИО УрО РАН: 552. Библиогр: 483–551]. ISBN 978-5-7691-2374-0.

Відомості про авторів:

Туманова Лариса Євгенівна — д.мед.н., проф., керівник відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>.

Коломієць Олена Володимирівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38(044)483-22-31. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>.
Стаття надійшла до редакції 12.12.2021 р.; прийнята до друку 13.03.2022 р.