

© А. В. Кудряшова,
Н. Ю. Сотникова, И. А. Панова,
Л. В. Кадырова

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

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОК ПАМЯТИ В ПОПУЛЯЦИИ Т-ХЕЛПЕРОВ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ

УДК: 618.2+618.3-008.6]-07:612.017

■ В периферической крови уровень Th1 и Th2 возрастал в I триместре и сохранялся высоким на всем протяжении гестации. Изменения в содержании клеток памяти определялись: повышением уровня Temга в популяции CD4+-клеток и IFNγ+-клеток в популяции CD4+-Temга во II триместре; восстановлением соотношения Tcm, Tem и Temга до показателей доноров в III триместре. При преэклампсии уровень Th1 и Th2 и содержание IFNγ+-клеток в популяции CD4+-Temга превышал показатели при неосложненной беременности.

■ **Ключевые слова:** беременность; Т-хелперы; клетки памяти.

Феномен иммунологической памяти является одной из самых изучаемых проблем фундаментальной иммунологии в последнее десятилетие. Однако основные исследования этого вопроса проводятся в области инфекционной иммунологии, онкологии и при аутоиммунной патологии. Исследования, посвященные изучению формирования клеток памяти в различных популяциях Т-лимфоцитов во время беременности, немногочисленны и в большинстве своем ограничиваются описанием различий в содержании наивных клеток с фенотипом CD45RA+ и клеток памяти с фенотипом CD45RO+ при акушерской патологии. Беременность представляет собой достаточно пролонгированный процесс, при котором на материнскую иммунную систему воздействуют генетически чужеродные антигены (АГ) плодового происхождения. Так, в материнском кровотоке на всем протяжении гестации циркулируют отдельные клетки плода, небольшие фрагменты ворсин хориона, микрочастицы синцитиотрофобласта, ДНК плода [14, 29]. Предполагается, что стимуляция иммунной системы матери АГ плода является необходимым фактором нормального развития беременности [2], а избыточное поступление АГ при нарушении барьерной функции плаценты приводит к формированию патологии беременности [24, 25]. Известно, что длительная АГ-стимуляция индуцирует сложный многоступенчатый процесс дифференцировки клеток адаптивного иммунного ответа. В связи с этим можно предположить, что и при беременности развитие иммунного ответа должно сопровождаться формированием специфических клеток памяти в популяциях Т-лимфоцитов.

Процесс формирования клеток памяти запускается в течение 3–5 дней после контакта с АГ [20, 27]. После взаимодействия со специфическим АГ наивные лимфоциты дифференцируются в короткоживущие эффекторные клетки и клетки памяти [8, 27]. Формирующиеся пулы клеток памяти, имеют отличный от наивных клеток фенотип и характеризуются различной экспрессией молекул CD44, CD45RA, CD45RO, CD62L, CCR7, CD27, CD28, CD11b, CD11a, CD49d, FasL и продукцией ряда цитокинов [8, 11, 27]. Благодаря этим молекулам определяются путь миграции лимфоцитов во вторичные лимфоидные органы или в ткани, проявление их функциональных свойств и устойчивость к апоптозу.

Вопрос об этапности дифференцировки Т-лимфоцитов до конца не изучен. Существуют различные модели формирования клеток памяти. Модели линейного пути дифференцировки клеток памяти предполагают последовательное развитие клеток памяти по схеме наивные клетки → короткоживущие эффекторные клетки → клетки памяти [27]. При этом пред-

полагается, что развитие клеток памяти происходит либо после удаления АГ, либо при значительном снижении его концентрации. В более поздних работах рассматривается возможность параллельного формирования пула короткоживущих эффекторных клеток и клеток памяти из наивных клеток или формирования клеток памяти и из пула эффекторных клеток и непосредственно из наивных лимфоцитов после АГ-стимуляции [10, 15, 16]. Многие исследователи считают, что переход клеток на различные этапы дифференцировки ассоциируется с изменением экспрессии изоформ молекул CD45 и наличием молекул L-селектина (CD62L) [11, 27].

Принято считать, что после контакта с АГ формируются центральные клетки памяти с фенотипом CD45RA-CD45RO+CD62L+CCR7+CD28+, которые в этом своем состоянии не проявляют эффекторные функции, но могут быстро отвечать на антиген при повторной стимуляции [11, 27, 30]. Часть пула T_{cm} клеток циркулирует в периферической крови, а часть — гибнет при завершении иммунного ответа, уходя в апоптоз [12, 19]. Другая фракция клеток памяти получила название эффекторных клеток памяти. Эти лимфоциты проходят в своем развитии через стадии претерминально-дифференцированных эффекторных клеток памяти (T_{em}) с фенотипом CD45RA-CD45RO+CD62L-CCR7-CD28+/- и терминально-дифференцированных клеток памяти (T_{em}g), имеющих фенотип CD45RA+CD45RO-CD62L-CCR7-CD28-CD11a+CD11b+CD49d+FasL+ [11, 27]. Пул T_{em} клеток поляризован в отношении продукции цитокинов и других функциональных молекул, на стадии T_{em}g лимфоциты устойчивы к апоптозу и являются наиболее мощными потенциальными продуцентами цитокинов при повторном контакте с АГ [12, 19, 27]. Все клетки памяти способны к пролиферации при непосредственном контакте с антигеном без этапа его презентации дендритными клетками и макрофагами [22].

Как известно важную роль в регуляции различных этапов гестационного процесса играет популяция Т-хелперов. Позитивные эффекты Т-хелперов в пролонгировании беременности связывают с преобладающим влиянием Th2-клеток, негативные — с активацией Th1- и Th17-клеток [1, 13, 22]. Вопрос об активации различных популяций Т-хелперов при преэклампсии остается спорным. По мнению одних авторов, данное осложнение беременности развивается на фоне активации Th1-клеток [13, 18, 28], другие отмечают активацию Th2-клеток [1, 21]. При этом в периферической крови женщин с преэклампсией в отличие от беременных женщин без осложнений гестационного процесса в высоких концентрациях отме-

чаются и Th1-, и Th2-цитокины (IFN γ , TNF α , IL-4, IL-6) [1, 4, 7, 21, 28]. Противоречивость данных об изменении баланса в соотношении Th1- и Th2-клеток при преэклампсии, возможно, определяется включением иных механизмов регуляции их активности, при которых продукция Th1- и Th2-цитокинов не подавляет друг друга. По-видимому, одновременное проявление функциональной активности Th1- и Th2-клеток при преэклампсии определяется массивным поступлением в кровотоки матери АГ плодового происхождения в результате нарушения барьерной функции плаценты [24, 25, 29]. Этот процесс может вызывать не только развитие реакций адаптивного иммунитета, но и приводить к формированию значительного пула клеток памяти.

В связи с этим целью нашего исследования было установить особенности формирования различных пулов клеток памяти в популяциях Т-хелперов (Th1, Th2) у беременных женщин в динамике неосложненной беременности и при преэклампсии.

Материалы и методы исследования

Проводилось обследование беременных женщин в I (43 женщины), II (46 женщин), III (46 женщин) триместрах беременности, не имевших во время беременности акушерской патологии. Из них 26 женщин обследовались в динамике всего гестационного процесса. Обследование женщин проводилось в 5–10 недель беременности в I триместре, в 16–25 недель во II триместре и в 30–36 недель в III триместре. Группу женщин с преэклампсией (ПЭ) составили 62 женщины в 27–34 недели гестации. В контрольную группу вошли 26 здоровых небеременных женщин.

Материалом для исследования служила периферическая кровь из локтевой вены. Выделение из периферической крови общей фракции мононуклеарных клеток осуществляли традиционным методом скоростного центрифугирования при 1500 об/мин в градиенте плотности фиколлурографина (d-1,078). Исследование популяционного состава CD4+-лимфоцитов производили методом многоцветной проточной цитофлюориметрии на приборе FACSCanto II (Becton Dickinson, США). В популяции CD4+-лимфоцитов исследовали процентное содержание Т-хелперов 1 типа, внутриклеточно продуцирующих IFN γ (Th1), и Т-хелперов 2 типа, продуцирующих IL-4 (Th2), а также уровень центральных CD45RA-CD62L+ (T_{cm}), претерминально-дифференцированных CD45RA-CD62L- (T_{em}) и терминально-дифференцированных CD45RA+CD62L- (T_{em}g) клеток памяти. В исследуемых популяциях клеток памяти проводили анализ содержания клеток, продуцирующих IFN γ и IL-4.

Таблица 1

Относительное содержание Th1 и Th2 в популяции периферических CD4+-лимфоцитов небеременных доноров, беременных женщин с неосложненным течением гестации и при преэклампсии

Показатель	Доноры	Беременность без осложнений			Преэклампсия
		I триместр	II триместр	III триместр	
Th1 IFN γ +, %	6,12 \pm 1,07	9,25 \pm 0,87 $p_1 < 0,05$	13,78 \pm 1,28 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	9,09 \pm 0,66 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,01$	14,13 \pm 1,20 $P_4 < 0,001$
Th2 IL-4+, %	4,02 \pm 0,55	7,89 \pm 0,75 $p_1 < 0,001$	10,71 \pm 1,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	7,76 \pm 0,55 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,02$	12,70 \pm 0,74 $P_4 < 0,001$

p_1 — уровень значимости коэффициента достоверности разности результатов по сравнению с показателями небеременных доноров; p_2 — уровень значимости коэффициента достоверности разности результатов по сравнению с показателями I триместра неосложненной беременности; p_3 — уровень значимости коэффициента достоверности разности результатов по сравнению с показателями II триместра неосложненной беременности; p_4 — уровень значимости коэффициента достоверности разности результатов по сравнению с показателями III триместра неосложненной беременности. p — уровень значимости коэффициента достоверности разности результатов по сравнению с показателями небеременных доноров (p_1), женщин с неосложненной беременностью в I (p_2), II (p_3) и III триместрах (p_4)

В работе использовали моноклональные антитела анти-CD4 PerCP-Cy5.5 (eBioscience), анти-CD45RA APC (eBioscience), анти-CD62L FITC (eBioscience), анти-IFN γ PE (eBioscience), анти-IL-4 PE (Beckman Coulter).

Статистическая обработка данных проводилась с расчетом среднего арифметического и ошибки среднего арифметического с использованием программы Microsoft Excel из комплекта Microsoft Office 2000. Достоверность различий сравниваемых показателей определялась по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования

Проведенный статистический анализ содержания IFN γ +Th1-клеток в популяции CD4+- лимфоцитов выявил достоверное повышение данного показателя во все сроки неосложненной беременности по сравнению с показателями небеременных доноров ($p < 0,05$ в I и III триместрах, $p < 0,001$ во II три-

местре) (табл. 1). Уровень IL-4+ Th2-клеток в общей популяции CD4+-лимфоцитов в I и II триместрах беременности также достоверно возрастал во все сроки гестации по сравнению с показателями небеременных доноров ($p < 0,001$ во всех случаях). Причем максимальный подъем в содержании обеих популяций отмечался во II триместре беременности и возвращался к уровню I триместра в конце гестации. Развитие преэклампсии в III триместре беременности сопровождалось равнозначным ростом пулов Th1- и Th2-клеток в общей популяции CD4+-лимфоцитов по сравнению с соответствующими показателями при неосложненной беременности в III триместре гестации ($p < 0,001$ во всех случаях).

Исследуя динамику содержания различных пулов клеток памяти в популяции CD4+-лимфоцитов при неосложненной беременности, мы не выявили достоверных изменений в содержании Tcm, Tem и Temra в I триместре гестации по сравнению с показателями доноров ($p > 0,05$ во всех случаях) (табл. 2).

Таблица 2

Относительное содержание центральных (Tcm), претерминально-дифференцированных (Tem) и терминально-дифференцированных (Temra) клеток памяти в популяции периферических CD4+-лимфоцитов небеременных доноров, беременных женщин с неосложненным течением гестации и при преэклампсии

Показатель	Доноры	Беременность без осложнений			Преэклампсия
		I триместр	II триместр	III триместр	
Tcm, %	40,95 \pm 1,37	39,80 \pm 1,24	34,22 \pm 1,30 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	36,84 \pm 1,28 $p_1 < 0,05$	33,50 \pm 1,10 $p_3 < 0,05$
Tem, %	24,62 \pm 1,65	20,89 \pm 1,25	19,60 \pm 1,38 $p_1 < 0,05$	22,13 \pm 1,48	25,99 \pm 1,22 $p_3 < 0,05$
Temra, %	2,16 \pm 0,33	2,15 \pm 0,27	3,36 \pm 0,48 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	2,85 \pm 0,30	4,71 \pm 0,51 $p_3 < 0,01$

p_1 — уровень значимости коэффициента достоверности разности результатов по сравнению с показателями небеременных доноров; p_2 — уровень значимости коэффициента достоверности разности результатов по сравнению с показателями I триместра неосложненной беременности; p_3 — уровень значимости коэффициента достоверности разности результатов по сравнению с показателями III триместра неосложненной беременности

Во II триместре в популяции CD4+-лимфоцитов достоверно снижался уровень Tcm по сравнению с показателями доноров ($p < 0,001$) и беременных в I триместре ($p < 0,01$) и снижалось содержание Tem по сравнению с соответствующим показателем доноров ($p < 0,05$). Одновременно в этот срок гестации в популяции CD4+-лимфоцитов возрастало содержание Temra по сравнению с показателями доноров и беременных женщин в I триместре ($p < 0,05$ в обоих случаях). В III триместре неосложненной беременности содержание Tcm в популяции CD4+-лимфоцитов оставалось более низким по сравнению с показателями небеременных женщин ($p < 0,05$) и было сопоставимо с таковым у беременных женщин во II триместре гестации ($p > 0,05$), а содержание Tem и Temra не имело достоверных различий по сравнению с аналогичными параметрами у небеременных доноров и беременных женщин в I и II триместрах ($p > 0,05$ во всех случаях). Наиболее выраженные изменения в содержании пулов клеток памяти отмечались при преэклампсии. Так, развитие преэклампсии сопровождалось снижением содержания Tcm, а также повышением уровня Tem и Temra в популяции CD4+ лимфоцитов по сравнению с показателями беременных женщин в III триместре при неосложненной беременности ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно).

Клетки памяти поляризованы в отношении продукции цитокинов, соответствующих той или иной популяции Т-хелперов. Наше исследование показало (табл. 3), что в популяциях Tcm и Tem на всем протяжении гестации показатели содержания клеток, продуцирующих IL-4, не отличались от показателей небеременных доноров ($p > 0,05$ во всех случаях), но для пула CD4+ Temra была характерна тенденция к росту уров-

ня IL-4+-клеток на всем протяжении гестации по сравнению с показателями небеременных доноров ($p > 0,05$ во всех случаях).

Содержание IFN γ +клеток в популяции CD4+ Tcm не претерпевало значительных изменений в динамике гестации и не отличалось от соответствующих показателей доноров ($p > 0,05$ во всех случаях). Наиболее выраженным изменениям в динамике беременности подвергались претерминально- и терминально-дифференцированные клетки памяти, продуцирующие IFN γ . Содержание IFN γ +клеток в популяции CD4+ Tem достоверно возрастало уже начиная с I триместра беременности и оставалось стабильно повышенным на всем протяжении гестации по сравнению с показателями в группе доноров ($p < 0,01$ в I триместре, $p < 0,05$ во II триместре, $p < 0,02$ в III триместре). Уровень IFN γ +клеток в популяции CD4+ Temra имел тенденцию к повышению в I триместре беременности и достоверно повышался во II триместре по сравнению с показателями доноров ($p > 0,05$ и $p < 0,02$, соответственно). В конце гестации отмечалось достоверное снижение содержания IFN γ +клеток в популяции CD4+ Temra по сравнению с показателями во II триместре беременности ($p < 0,05$), практически до значений у небеременных женщин ($p > 0,05$).

Преэклампсия ассоциировалась с достоверным повышением содержания IFN γ +клеток в популяции CD4+ Temra ($p < 0,05$), а также с выраженными тенденциями к повышению средних значений содержания IL-4+-клеток в популяциях Tcm и Tem ($p > 0,05$ в обоих случаях) по сравнению с показателями беременных женщин с неосложненным течением III триместра гестации.

Таблица 3

Содержание IFN γ + и IL-4+-клеток в популяциях центральных, претерминально-дифференцированных и терминально-дифференцированных клеток памяти периферических CD4+-лимфоцитов небеременных доноров, беременных женщин с неосложненным течением гестации и при преэклампсии

Показатель	Доноры	Беременность без осложнений			Преэклампсия
		I триместр	II триместр	III триместр	
Tcm	8,11 ± 1,27	7,12 ± 1,18	4,08 ± 0,97	6,14 ± 1,06	9,22 ± 3,07
Tem	1,26 ± 0,18	3,18 ± 0,56	4,50 ± 1,25	4,31 ± 1,07	5,46 ± 1,22
		$p_1 < 0,01$	$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,02$	
Temra		1,37 ± 0,89	3,88 ± 1,06	5,95 ± 1,32	
			$p_1 < 0,02$	$P_2 < 0,05$	11,14 ± 3,49
					$P_3 < 0,05$
Tcm	4,69 ± 0,84	4,34 ± 0,50	3,68 ± 1,22	4,51 ± 0,80	7,05 ± 1,30
Tem	1,06 ± 0,56	1,31 ± 0,30	3,00 ± 1,09	2,05 ± 0,49	4,80 ± 1,49
Temra	1,53 ± 1,11	3,90 ± 0,84	5,77 ± 1,84	3,10 ± 0,84	3,57 ± 1,41

p_1 — уровень значимости коэффициента достоверности разности результатов по сравнению с показателями небеременных доноров; p_2 — уровень значимости коэффициента достоверности разности результатов по сравнению с показателями II триместра неосложненной беременности; p_3 — уровень значимости коэффициента достоверности разности результатов по сравнению с показателями III триместра неосложненной беременности

Обсуждение результатов

Проведенное исследование показало, что с наступлением беременности и на всем ее протяжении в популяции Т-хелперов возрастало содержание $IFN\gamma^+$ - и $IL-4^+$ -клеток. Эти изменения могли быть обусловлены стимуляцией реакций адаптивного иммунитета АГ плода, поступающими в кровоток матери. Наивысший подъем уровня Th1- и Th2-клеток был отмечен во II триместре беременности. Вероятно, в ранние сроки гестации иммунорегуляторные механизмы, способствующие развитию беременности, в большей степени определяются реакциями клеток врожденного иммунитета. Так, по данным литературы, в процессе имплантации и нормального развития ранней беременности большую роль играют ЕК и клетки макрофагального ряда [2].

Максимальные изменения в процессе формирования клеток памяти в популяции Т-хелперов мы также отмечали во II триместре беременности. Именно в эти сроки в популяции Т-хелперов снижение содержания менее устойчивых к естественной гибели фракций T_{cm} и T_{em} сопровождалось формированием пула T_{emg} . Следует отметить, что в своем исследовании мы определяли процентное соотношение пулов клеток памяти во всей популяции Т-хелперов и не рассматривали изменений в содержании наивных и короткоживущих эффекторных клеток. Можно предположить, что в ранние сроки гестации АГ-стимуляция инициировала пролиферацию наивных клеток и образование специфических клонов короткоживущих эффекторов, что маскировало истинный характер изменений, происходящих в дифференцировке клеток памяти. По данным литературы, Т-клеточная память формируется к 3–4 неделям после иммунизации [8, 20]. Все этапы образования T_{cm} и T_{em} в ответ на АГ плода, вероятно, происходили в динамике первых недель беременности. Этим могло быть обусловлено повышение уровня $IFN\gamma^+$ -клеток в T_{em} в I триместре беременности. В то время как во II триместре мы отметили рост пула Т-хелперов, находящихся уже на терминальных этапах дифференцировки, сопровождающейся повышением содержания $IFN\gamma^+$ T_{emg} .

В конце гестации уровень всех фракций клеток памяти возвращался к показателям небеременных доноров. Это соответствует основным представлениям об изменении уровня клеток памяти в динамике иммунного ответа [20]. В эти сроки беременности ответ на специфические АГ плода мог реализовываться сформировавшимися клонами клеток памяти. При этом общий баланс в соотно-

шении фракций клеток памяти восстанавливался, так как невозможна длительная циркуляция массивных пулов T_{emg} . Кроме того, избыток поступления плодовых АГ в периферическую кровь матери мог блокироваться их элиминацией клетками иммунной системы на уровне плаценты.

В работах ряда авторов было показано, что при преэклампсии происходит усиление циркуляции микрофрагментов синцитиотрофобласта в периферическом кровотоке матери [24, 25, 29], что по нашим данным, могло определять рост уровня Th1- и Th2-клеток. Параллельно при ПЭ возрастал уровень $CD4^+$ эффекторных клеток памяти (T_{cm} и T_{em}). Однако если в популяциях T_{cm} и T_{em} отмечался рост уровня клеток, продуцирующих $IL-4$, то в T_{emg} — $IFN\gamma^+$ -клеток.

$IL-4$ является основным фактором роста популяции В-лимфоцитов. По данным литературы многие патологические реакции при преэклампсии определяются продукцией аутоантител к основному рецептору ангиотензина $AT1$ [17, 31]. Опосредованная этими аутоантителами активация рецептора к ангиотензину I типа определяла патофизиологическую картину преэклампсии — развитие гипертензии, протеинурии, эндотелиоза [9]. Возможно, реакции, определяемые ростом $IL-4^+$ T_{cm} и T_{em} в популяции Т-хелперов, развиваются только в III триместре беременности, в то время как патологические процессы, приводящие к формированию $IFN\gamma^+$ T_{emg} , происходят в более ранние сроки. В эксперименте *in vitro* нами было показано, что стимуляция материнских цитотоксических лимфоцитов микрочастицами ворсинчатого хориона стимулирует рост уровня T_{emg} в популяции $CD8^+$ -клеток [3]. Аналогичная стимуляция могла способствовать и росту уровня $IFN\gamma^+$ T_{emg} при ПЭ.

Пул T_{emg} в максимальной степени устойчив к воздействию апоптоз-индуцирующих факторов и способен к циркуляции в кровотоке в течение всей жизни человека [12, 19]. Ранее нами было показано, что в периферической крови женщин с гестационной гипертензией активация лимфоцитов сопровождается усилением готовности их к апоптозу, но нарушается процесс завершенности апоптоза лимфоцитов [5, 6]. Следовательно, формирование пула $IFN\gamma^+$ T_{emg} в популяции Т-хелперов могло способствовать развитию цитотоксических реакций при ПЭ против собственных тканей и органов, а также формированию полиорганной недостаточности. Это предположение подтверждают результаты наших собственных исследований и работы других авторов, в которых было показано усиление цитотоксического иммунного ответа при ПЭ [1, 18]. Кроме того, увеличение уровня $CD4^+$ T_{emg} в перифериче-

ской крови женщин с ПЭ может служить объяснением тому факту, что имевшаяся в анамнезе ПЭ является высоким фактором риска развития ПЭ при последующей беременности.

Таким образом, во время неосложненной беременности дифференцировка клеток памяти в популяции CD4⁺-лимфоцитов завершается ко II триместру гестации формированием терминально-дифференцированных клеток, активно продуцирующих IL-4 и IFN γ . При преэклампсии процесс дифференцировки клеток памяти в IFN γ ⁺ Temra продолжается и в III триместре беременности, способствуя развитию цитотоксических реакций.

Работа поддержана грантом РФФИ № 12-04-01031-а.

Литература

1. Иммунные механизмы развития гестоза / Посисеева Л.В. [и др.]. — Иваново: ОАО «Изд-во «Иваново»», 2008. — 240 с.
2. Иммунологическая загадка беременности / Сотникова Н.Ю. [и др.]. — Иваново: Изд-во МИК, 2005. — 272 с.
3. Лазарева Ю.Ю., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В. Влияние in vitro IL-2 и микроворсин хориона на дифференцировку клеток памяти в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов // Медицинская иммунология. — 2011. — Т. 13, № 4–5. — С. 428.
4. Лукина Н.С., Кудряшова А.В., Панова И.А., Сотникова Н.Ю. Дифференцированный анализ содержания IFN α и IFN γ в сыворотке крови женщин с различным характером течения и исхода беременности // Медицинская иммунология. — 2005. — Т. 7, № 2–3. — С. 309–310.
5. Мальгина Л.Ю., Кудряшова А.В., Панова И.А. Параметры апоптоза периферических лимфоцитов при гестозе и возможности их регуляции трансформирующим фактором роста-бета2 // Вестник Военно-медицинской академии. — 2009. — №1(25). — С. 499.
6. Нарушение регуляции апоптоза лимфоцитов при гестозе / Кудряшова А.В. [и др.] // Медицинская иммунология. — 2009. — Т. 11, № 4–5. — С. 411.
7. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. Оценка системы цитокинов при беременности, осложненной гестозом // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 2. — С. 25–28.
8. Ahlers J.D., Belyakov I.M. Memories that last forever: strategies for optimizing vaccine T-cell memory // Blood. — 2010. — Vol. 115, N 9. — P. 1678–1689.
9. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce preeclampsia in pregnant mice / Zhou C.C. [et al.] // Nat. Med. — 2008. — Vol. 14, N 8. — P. 855–862.
10. Croft M., So T., Duan W., Soroosh P. The significance of OX40 and OX40L to T cell biology and immune disease // Immunol. Rev. — 2009. — Vol. 229, N 1. — P. 173–191.
11. Geginat J., Lanzavecchia A., Sallusto F. Proliferation and differentiation potential of human CD8 memory T-cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines // Blood. — 2003. — Vol. 101, N 42. — P. 4260–4266.
12. Gupta S., Agrawal S., Gollapudi S. Differential effect of human herpesvirus 6A on cell division and apoptosis among naïve and central and effector memory CD4 and CD8 T-cell subsets // J. Virology. — 2009. — Vol. 83, N 11. — P. 5442–5450.
13. Imbalance of T-cell transcription factors contributes to the Th1 type immunity predominant in pre-eclampsia/Jianjun Z. [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 2010. — Vol. 63, N 1. — P. 38–45.
14. Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia/ Saito S. [et al.] // J. Reprod. Immunol. — 2007. — Vol. 76, N 1–2. — P. 30–39.
15. Jameson S.C., Masopust D. Diversity in T cell memory: an embarrassment of riches // Immunity. — 2009. — Vol. 31, N 6. — P. 859–871.
16. Kaech S.M., Wherry E.J. Heterogeneity and cell-fate decisions in effector and memory CD8⁺ T cell differentiation during viral infection // Immunity. — 2007. — Vol. 27, N 3. — P. 393–405.
17. LaMarca B. Progress toward identifying potential markers for Preeclampsia: role of agonistic autoantibody to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) // Hypertension. — 2010. — Vol. 55, N 2. — P. 236–237.
18. Laresqoiti-Servitie E., Gomes-Lopes N., Olson D.M. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia // Hum. Reprod. Update. — 2010. — Vol. 16, N 5. — P. 510–524.
19. Life and death of lymphocytes: a role in immunosenescence / Gupta S. [et al.] // Immunity Ageing. — 2005. — Vol. 2, N 12. — P. 1–15.
20. Nakayama T., Yamashita M. Initiation and maintenance of Th2 cell identity // Curr. Opin. Immunol. — 2008. — Vol. 20, N 3. — P. 265–271.
21. Omu A.E., Al-Azemi M.K., Al-Qattan F., Al-Yatama M. Connection between human leucocyte antigens D region and T helper cytokines in preeclampsia // Arch. Gynecol. Obstet. — 2004. — Vol. 269, N 2. — P. 79–84.
22. Proliferation requirements of cytomegalovirus-specific, effector-type human CD8⁺ T cells / Van Leeuwen E.M. [et al.] // J. Immunol. — 2002. — Vol. 169. — P. 5838–5843.
23. Relationship between adenosine deaminase activity and cytokine-secreting T cells in normal pregnancy / Yoneyama Y. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 100, N 4. — P. 754.
24. Review: Does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre — eclampsia / Redman C.W.G. [et al.] // Placenta. — 2012. — Vol. 26. — P. S48–S54.
25. Rusterholz C., Messerli M., Hoesli I., Hahn S. Placental microparticles, DNA and RNA in preeclampsia // Hypertens. Pregnancy. — 2011. — Vol. 30, N 3. — P. 364–375.
26. Rusterholz C., Messerli M., Hoesli I., Hahn S. Placental microparticles, DNA, and RNA in preeclampsia // Hypertens. Pregnancy. — 2011. — Vol. 30, N 3. — P. 364–375.
27. Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. — 2010. — Vol. 63, N 6. — P. 601–610.

28. Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance // *Annu. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 745–763.
29. Subclinical infection as a cause of inflammation in preeclampsia / López-Jaramillo P. [et al.] // *Am. J. Ther.* — 2008. — Vol. 15, N 4. — P. 373–376.
30. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles / Germain S. J. [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178. — P. 5949–5956.
31. Unsoeld H., Pircher H. Complex memory T-cell phenotypes revealed by coexpression of CD62L and CCR7 // *J. Virol.* — 2005. — Vol. 79. — P. 4510–4513.
32. Xia Y., Kellems R. E. Receptor-activating autoantibodies and disease: preeclampsia and beyond // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 7, N 5. — P. 659–674.

Статья представлена С. А. Сельковым,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

DIFFERENTIATION OF MEMORY CELLS IN THE T-HELPER SUBSET DURING NORMAL PREGNANCY AND PREECLAMPSY

Kudryashova A. V., Sotnikova N. Yu., Panova I. A.,
Kadyrova L. V.

■ **Summary:** The amount of Th1 and Th2 cells in the peripheral blood increased in the first trimester and remained at the high level during all the process of gestation. Changes in the quantity of memory cells were defined: by the enhanced level of Temra in the CD4+ subset and of IFN γ + cells in the population of CD4+ Temra in the second trimester; by restoring the balance of Tcm, Tem and Temra to the values of nonpregnant donors in the third trimester. In preeclampsy pregnancy the level Th1, Th2 and IFN γ + cells in CD4+ population of Temra was significantly higher then in normal pregnancy.

■ **Key words:** pregnancy; T-helpers; memory cells.

■ Адреса авторов для переписки

Кудряшова Анна Владимировна — д. б. н., с. н. с. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» МЗ РФ. 153045, Россия, Иваново, Победы ул., д. 20. **E-mail:** niimid.immune@mail.ru.

Сотникова Наталья Юрьевна — д. м. н., профессор, зав. лабораторией. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» МЗ РФ. 153045, Россия, Иваново, Победы ул., д. 20. **E-mail:** niimid.immune@mail.ru.

Панова Ирина Александровна — д. м. н., зав. отделом. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» МЗ РФ. 153045, Россия, Иваново, Победы ул., д. 20. **E-mail:** niimid.immune@mail.ru.

Кадырова Людмила Викторовна — аспирант. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» МЗ РФ. 153045, Россия, Иваново, Победы ул., д. 20. **E-mail:** niimid.immune@mail.ru.

Kudryashova Anna Vladimirovna — senior scientific worker, BD. V. N. Gorodkov Research Institute of Maternity and Childhood, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 153045, Ivanovo, Pobedy St., 20, Russia. **E-mail:** niimid.immune@mail.ru.

Sotnikova Natalya Yuryevna — MD, professor, head of laboratory. V. N. Gorodkov Research Institute of Maternity and Childhood, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 153045, Ivanovo, Pobedy St., 20, Russia. **E-mail:** niimid.immune@mail.ru.

Panova Irina Aleksandrovna — MD, head of department. V. N. Gorodkov Research Institute of Maternity and Childhood, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 153045, Ivanovo, Pobedy St., 20, Russia. **E-mail:** niimid.immune@mail.ru.

Kadyrova Lyudmila Viktorovna — postgraduate. V. N. Gorodkov Research Institute of Maternity and Childhood, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 153045, Ivanovo, Pobedy St., 20, Russia. **E-mail:** niimid.immune@mail.ru.