

А.М. Курманова

ИММУНОГЕНЕЗ акушерской патологии



Казахский Национальный университет имени аль-Фараби
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии

А.М. Курманова

ИММУНОГЕНЕЗ АКУШЕРСКОЙ
ПАТОЛОГИИ

Монография

Алматы, 2021

УДК 618 (035.3)
ББК 57.1
К93

*Рекомендовано Ученым советом АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»
(2 ноября 2021 г., протокол № 3)*

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» **Л.С. Каюпова**

доктор медицинских наук, заведующая курсом визуальной ультразвуковой диагностики КазНУ имени аль-Фараби
Б.У. Наурызбаева

Курманова А.М.

К 93 Иммуногенез акушерской патологии: монография. – Алматы, 2021. – 160 с.

ISBN 978-601-305-435-3

В монографии рассмотрены современные концепции регуляции гестации, обобщены данные литературы и собственный клинический опыт по изучению механизмов локального и системного иммунного ответа при физиологической и осложненной беременности. Рассматриваются иммунологические маркеры при преэклампсии, плацентарной недостаточности, синдроме системной воспалительной реакции. Особое внимание уделено иммунопатогенезу COVID-19-инфекции и влиянию SARS-CoV-2 на течение беременности.

Книга рассчитана для иммунологов, акушеров-гинекологов, врачей общей практики, а также студентов, интернов и резидентов медицинских вузов.

**УДК 618 (035.3)
ББК 57.1**

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ИММУНОГЕНЕЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	7
1.1 Структура и функции иммунной системы	7
1.2 Механизмы врожденного иммунитета	12
1.2.1 Децидуальные натуральные киллеры.....	13
1.2.2 Плацентарные макрофаги	16
1.3 Иммунная толерантность.....	21
1.4 Цитокиновая регуляция	24
1.4.1 Цитокины в регуляции процесса гестации.....	26
1.4.2 Плацентарные белки	44
1.5 Транскрипционные факторы	45
1.6 Колонизационная резистентность	49
1.7 Иммуногенетика	53
1.7.1 Главный комплекс гистосовместимости.....	53
1.7.2 Гены иммунного ответа и других звеньев гомеостаза (Святова Г.С., Березина Г.М., Муртазалиева А.В).....	63
1.8 Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при физиологической беременности	69
ГЛАВА 2. ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	82
2.1 Иммунологические конфликты беременности	82
2.2 Иммунопатогенез преэклампсии	91
2.3 Иммунопатогенез плацентарной недостаточности.....	101
2.4 Иммунопатогенез синдрома системного воспалительного ответа	125
2.4.1 Системный воспалительный ответ	125
2.4.2 Иммунопатогенез COVID-19.....	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	148
Список литературы	149

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ИЛ – интерлейкин

α ФНО – α -фактор некроза опухоли

CD – cluster designation (differentiation) - дифференцировочный антиген фенотипа клеток

CD3+ - зрелые Т-лимфоциты

CD4+ - Тх, Т-хелперы

CD8+ - Тц, цитотоксические лимфоциты

CD16+, 56+ или NK – natural killer – натуральные киллеры

CD20+ - В-лимфоциты

CD25+ - рецептор к ИЛ-2, ранний маркер активации

CD95+ – семейство рецепторов для сигналов апоптоза

HLA (DR+) – human leukocyte antigens – антигены лейкоцитов человека

ИНФ – интерферон

КР – колонизационная резистентность

МНС – major histocompatibility complex

КОЕ – колониеобразующая единица

ОМЧ – общее микробное число

ТФР β - трансформирующий фактор роста β

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

PCR (ПЦР) – полимеразная цепная реакция

ДНК, РНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, рибонуклеиновая кислота

PRR – pattern recognition receptors – образ распознающие рецепторы

PAMP – pathogen associated molecular patterns – патоген-ассоциированных молекулярные образы

ВВЕДЕНИЕ

Иммунология относится к быстроразвивающимся направлениям современной медицины. Понимание жизнедеятельности человека, а также механизмов развития многих заболеваний раскрывается с современных позиций иммунофизиологии, иммунопатологии, иммуногенетики [1].

Основная функция иммунной системы заключается в обеспечении антигенного гомеостаза - сохранение структурной целостности и гено- и фенотипической индивидуальности организма. Наряду с важнейшим положением иммунологии - концепции об иммунологическом надзоре, не менее важной является концепция иммунологической толерантности [2].

Состояние беременности рассматривают как уникальную модель иммунологической толерантности организма матери по отношению к генетически чужеродному плоду. С момента присуждения Нобелевской премии в 1960 году за открытие феномена иммунологической толерантности исключительная роль иммунных механизмов в развитии и сохранении беременности является общепризнанным [3]. Новые знания об иммуногенезе физиологической и осложненной беременности постоянно обновляются. Это требует обобщения и переоценки подходов к диагностике, разработке новых методов иммунотерапии.

В современном представлении взаимоотношения в системе мать-плацента-плод осуществляются на принципе иммуномодуляции и блокирования потенциально опасных для матери и плода иммунных реакций.

В монографии представлены исследования последних лет о роли иммунной системы в процессах гестации. Приведены данные о клеточных и молекулярных участниках - натуральных киллеров, плацентарных макрофагах, гликопротеинах, цитокинах, факторах роста; механизмах внутриклеточных взаимодействий иммунной системы, особенности генотипов, детерминирующих различные звенья гомеостаза: гены коагуляции и фибринолиза, ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции, иммунного ответа, липидного обмена.

Согласно современным представлениям для физиологического гестационного процесса характерно развитие воспалительной реакции особого типа [4].

С учетом полученных данных на смену сложившемуся стереотипу интерпретации иммунологических сдвигов при беременности как иммуносупрессии приходит представление процесса гестации в качестве постоянного непрерывного диалога двух генетически различающихся организмов по принципу «стимул – реакция». Посредником в этой динамической системе являются медиаторы межклеточного взаимодействия, которые осуществляют взаимосвязь с другими регуляторными системами организма и контролируют функциональное состояние всех звеньев иммунного гомеостаза [5].

Несостоятельность процессов модуляции иммунных реакций со стороны материнского организма приводит к преобладанию процессов негативной активации иммунокомпетентных клеток, переключению на Th1-зависимый иммунный ответ и гиперпродукции первичных и вторичных медиаторов межклеточного взаимодействия. С этих позиций в монографии представлены данные литературы и собственный опыт по изучению иммунологических показателей ведущей акушерской патологии – преэклампсии, плацентарной недостаточности, синдрома общей воспалительной реакции.

ГЛАВА 1. ИММУНОЛОГИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

1.1 СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунная система - совокупность лимфоидных органов и тканей, расположенных в различных частях организма, но функционирующих как единое целое, в результате постоянной циркуляции лимфоцитов - центральных элементов иммунной системы [6].

К **органам иммунной системы** относят (рисунок 1):

- Центральные – тимус и костный мозг
- Периферические – селезенка, лимфатические узлы, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми и кожей.



Рисунок 1 – Органы иммунной системы

В периферических органах под влиянием антигенов начинается пролиферация и дифференцировка лимфоцитов, т.е. реализация иммунного ответа. Периферические органы иммунной системы заселяются Т- и В-лимфоцитами из центральных органов, при этом каждая популяция лимфоцитов мигрирует в оп-

ределенные Т-зависимые и В-зависимые зоны. Большинство лимфоцитов периферических органов не закрепляются в них постоянно, а после контакта с антигеном включается в рециркуляцию лимфоцитов, вовлекая в иммунный ответ всю лимфоидную систему в целом. Рециркуляция лимфоцитов из периферических органов в кровотоке и обратно называется *хомингом*. Т-лимфоциты обладают высокой рециркуляторной способностью, В-лимфоциты - низкой.

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми, обеспечивает иммунный ответ на антигены, проникающие через слизистые покровы пограничных тканей, и выделение через слизистые антител (секреторных иммуноглобулинов) к этим антигенам [7].

Лимфоидная ткань состоит из сети ретикулярных и лимфоидных клеток (лимфоцитов), различают рыхлую лимфоидную ткань - в которой доминируют ретикулярные волокна, ретикулярные клетки и фиксированные макрофаги; и плотную - лимфоциты, плазматические клетки и свободные макрофаги. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми, представлена также в репродуктивном тракте (рисунок 2).

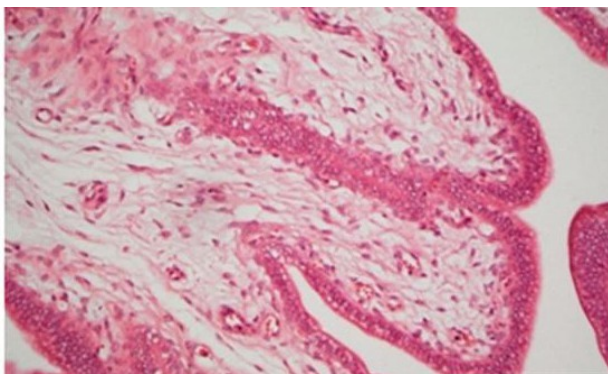


Рисунок 2 – Лимфоидная ткань матки
Инфильтрация стромы лимфоцитами

Лимфатические сосуды адсорбируют из тканевой жидкости воспалительные экссудаты, макромолекулы. Лимфа образуется из тканевой жидкости, диффундирующей через стенки лимфатиче-

ских капилляров в лимфатические сосуды. Лимфатические сосуды доставляют лимфу в лимфатические узлы. Клетки, покидая лимфоидный орган по эфферентным лимфатическим сосудам, оказываются в грудном протоке – главном сосуде лимфоидной системы, из которого они вновь проникают в кровоток через левую подключичную вену. Таким образом, обеспечивается постоянная рециркуляция клеток по всему организму.

Клетки иммунной системы

По происхождению все лимфоциты делят на три группы: лимфоциты костномозговые, тимуса и циркулирующие (Т и В). Маркеры - поверхностные структуры (или внутриклеточные), характеризующие как отдельные типы лимфоцитов, так и определенные этапы их развития. Разновидностью поверхностных маркеров являются кластеры дифференцировки (CD).

Т-система представлена Т-лимфоцитами (CD3+ клетки). Мигрирующие из тимуса клетки, еще не встретившие антиген и не вступившие в иммунный ответ, - наивные Т-клетки (T₀).

Т хелперы (T_{H0}, T_{H1}, T_{H2}) (CD4+клетки), которые включают иммуноциты в развитие иммунного ответа.

Цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ, Т-киллеры) (CD8+ клетки), обеспечивающие лизис клеток-мишеней.

Иммунорегуляторные Т-лимфоциты (Foxp3-клетки), которые подавляют реакции клеток иммунной системы.

Популяция **В-лимфоцитов** (CD19+) также гетерогенна. Выделяют В1, В2-лимфоциты; В-клетки памяти. Кроме CD19+, для В-лимфоцитов характерны CD20, CD21, CD22 и др. В-лимфоциты обеспечивают гуморальный иммунитет.

Система **мононуклеарных фагоцитов** включает макрофаги и моноциты. На поверхности моноцитов и фагоцитов обнаружены более 50 антигенов и практически все из них не специфичны только для этих клеток, большинство из них обнаруживается на Т-, В-лимфоцитов и других клетках. CD14 (рецептор для ЛПС) в наибольшей степени соответствует моноцитарным клеткам. Кроме того, к основным маркерам моноцитов и макрофагов относят: CD16, CD11b.

Иммунологическую индивидуальность каждого организма и склонность к определенным заболеваниям кодируют гены иммунного ответа, расположенные в пределах главного комплекса

гистосовместимости (HLA), локализованного у человека в 6-й хромосоме.

Различают **врожденный и адаптивный иммунитет** (рисунок 3):

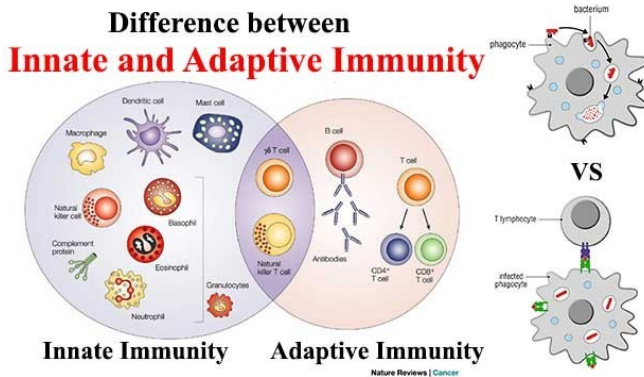


Рисунок 3 – Врожденный и адаптивный иммунитет

К факторам **врожденного** иммунитета относятся: клеточные (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, натуральные киллеры (NK), тучные и др. клетки); гуморальные (естественные антитела, комплемент, белки острой фазы, некоторые цитокины, ферменты, лизоцим, антимикробные пептиды).

К **адаптивному** иммунитету относятся Т- и В-лимфоциты и гуморальные факторы (антитела, цитокины).

Основные отличия врожденного иммунитета - неспецифичен по отношению к патогену, для активации не требуется антиген-презентирующие клетки (АПК) и процессинг.

К защитным факторам врожденного иммунитета относят барьерную функцию кожи и слизистых оболочек, гуморальные факторы (система комплемента, лизоцим (мурамидаза), дефензимы), клеточные элементы (NK-клетки, макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты, NKT-клетки, Тγδ-клетки), ряд цитокинов (система интерферона, фактор некроза опухоли, хемокины).

Врожденный иммунитет является «первым эшелоном обороны», его стратегией не может быть специфическое распознавание каждого из неисчислимого множества возможных антигенов, в связи с чем его эффекторы фокусируются на несколь-

ких высококонсервативных доменных структурах, присущих большим группам патогенов, которые носят название патоген-ассоциированных молекулярных образов (РАМР – pathogen associated molecular patterns).

К числу наиболее известных РАМР относятся липополисахариды, пептидогликан, липотейхоевые кислоты, маннаны, флагуллин, бактериальная ДНК, вирусные двуспиральные РНК, глюканы (рисунок 4).

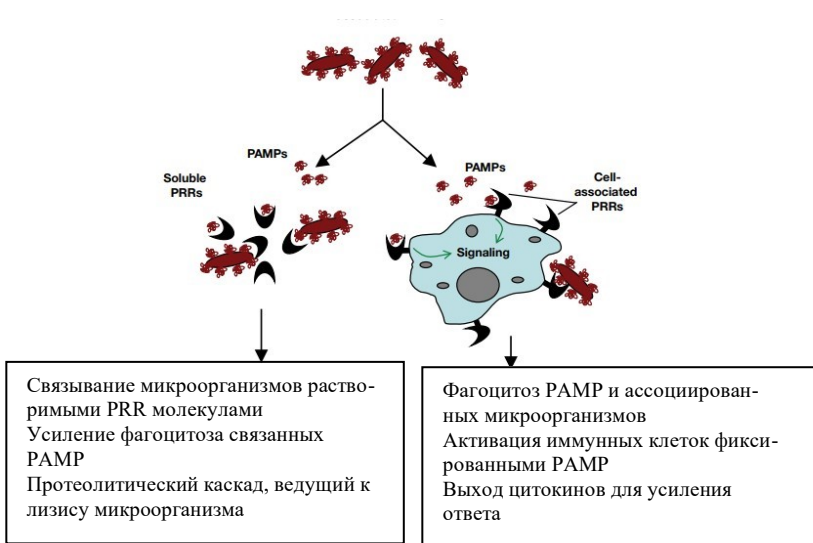


Рисунок 4 – Патоген-ассоциированные молекулярные образы (РАМР) распознаются при помощи образ распознающих рецепторов (PRR)

РАМР представляют собой консервативные (неспецифические, невариабельные) структуры микроорганизмов, общие для большинства патогенов и отсутствующие у млекопитающих, поэтому они распознаются иммунной системой как «чужое» при помощи образ распознающих рецепторов (PRR – pattern recognition receptors).

Последние включают семейство Толл-подобных сигнальных рецепторов и локализующиеся внутриклеточно нуклеотид-связывающие олигомеризующиеся домены (NOD), а также scavenger-рецепторы, маннозные рецепторы. Взаимодействие РАМР с

PRR приводит к активации эффекторов врожденного иммунитета и проявляется усилением фагоцитоза за счет дендритных клеток, моноцитарно-макрофагального звена, гранулоцитов, презентирования антигена, синтеза интерферонов I и II типа, цитолитической активности НК-клеток и продукции антибактериальных пептидов (дефензимов) и хемокинов. Врожденный и адаптивный иммунитет взаимосвязаны. Презентирование антигена, фагоцитированного клетками моноцитарно-макрофагального звена и продукция таких цитокинов, как ФНО и ИНФ 1 типа и ряда других приводят к активации и пролиферации антигенспецифических клеток-эффекторов адаптивного иммунитета, а также формированию Т- и В-клеток памяти. В то же время, продуцируемые Т-хелперами цитокиновые «коктейли» оказывают амплифицирующее и модулирующее воздействие на эффекторы врожденного иммунитета.

1.2 МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Врожденный иммунитет играет ведущую роль в формировании и поддержании иммунологического равновесия в системе мать-плацента.

В децидуальной оболочке плаценты в ранние сроки беременности преобладают натуральные киллеры и макрофаги. В ранние сроки гестации взаимодействие клеток врожденного иммунитета и цитотрофобласта является необходимым фактором, определяющим регуляцию материнского иммунного ответа и развитие тканей плаценты.

«Иммунологический парадокс беременности» заключается в феномене неотторжения генетически «чужеродного» плода во время беременности [8]. Принято считать, что в процессе беременности развивается толерантность материнской иммунной системы в отношении плода. По теории Т. Вегмана (1993) беременность является Th2 феноменом, т.е. материнский Th1-тип иммунного ответа, определяющий запуск аллоспецифического цитотоксического ответа, во время беременности ингибирован для предотвращения отторжения плода. Th2-клетки, которые участвуют в развитии гуморального типа иммунного ответа, активированы, что предотвращает полную иммуносупрессию материнского иммунно-

го ответа [8]. При этом цитокиновый ответ по Th1-типу подавлен в результате ингибирования активности NF-κB при беременности [9]. Успешное развитие ранней беременности требует усиления продукции цитокинов, традиционно ассоциирующихся с Th1-типом иммунного ответа. В течение гестационного процесса в соответствии с изменяющимися потребностями развивающегося плода активность реакций материнской иммунной системы постоянно меняется [8, 9].

В связи с этим, в дальнейшем была выдвинута гипотеза о важной роли клеток врожденного иммунитета в обеспечении развития и защиты фетоплацентарного комплекса [10]. В течение беременности плодовой цитотрофобласт, инвазирующий децидуальную оболочку плаценты, находится в непосредственном контакте с материнскими эффекторными иммунными клетками, большинство из которых являются клетками врожденного иммунитета. Установлено, что в первом триместре гестации до 30–40% всех децидуальных клеток составляют клетки материнской иммунной системы, которые распределяются, по данным разных авторов, следующим образом: децидуальные НК (дНК) - 70 %, макрофаги - 30 %, Т-лимфоциты - до 20%, дендритные клетки - 2% [11, 12]. Количество НК постепенно снижается с увеличением срока гестации, то уровень макрофагов остается высоким на протяжении всей беременности [13,14]. Эти данные позволили предположить, что врожденный иммунитет не является индифферентным в отношении плода и может служить не только для защиты от патогенов, но и в обеспечении таких условий, при которых вынашивание беременности становится возможным.

1.2.1 Децидуальные натуральные киллеры

Натуральные киллеры (НК) являются важными компонентами врожденного иммунитета [15]. НК представляют собой высокоспециализированную популяцию больших гранулярных лимфоцитов, обладающих цитотоксической активностью и способностью к продукции различных цитокинов и хемокинов в ответ на стимуляцию со стороны клеток-мишеней или провоспалительных цитокинов. Активация НК определяется балансом сигналов, поступающих в клетку через систему мембранных рецепторов, в кото-

рую входят как активирующие, так и ингибирующие NK рецепторы. Причем в большинстве случаев активность рецепторов, проводящих ингибирующие сигналы, преобладает над действием активирующих NK рецепторов [15].

В периферической крови циркулирует преимущественно субпопуляция NK с фенотипом CD56dimCD16+, которая составляет до 90% всех периферических NK с выраженной цитотоксической активностью. NK, инфильтрирующие децидуальную оболочку плаценты (дNK) в ранние сроки гестации, в отличие от периферических NK, имеют фенотип CD56brightCD16-, они в меньшей степени способны к развитию цитотоксических реакций, несмотря на экспрессию активирующих рецепторов, такие как NKp30, NKp44, NKp46, CD244 [16].

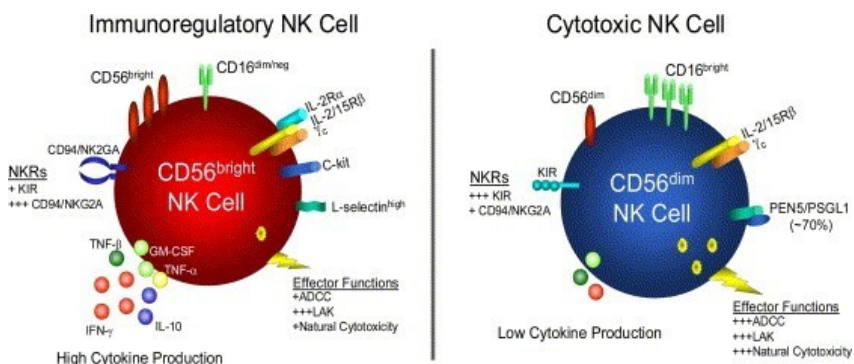


Рисунок 5 – Натуральные киллеры.

В периферической крови циркулирует преимущественно цитотоксические NK с фенотипом CD56dimCD16+, в децидуальной оболочке – иммунорегуляторные NK с фенотипом CD56brightCD16-

В то же время дNK способны к продукции широкого спектра цитокинов и факторов роста, важнейшими из которых являются $IFN\gamma$, $TNF\beta$, интерлейкин (IL)-10, IL-12, $TGF\beta$, GM-CSF и др. [17, 18].

Сотниковой Н.Ю. и соавт. (2013) была проведена оценка динамики изменения дNK, экспрессирующих активирующие и ингибирующие рецепторы при физиологическом течении беремен-

ности [5]. Было установлено, что в ткани ранней плаценты, независимо от характера течения беременности, происходит резкое увеличение пула CD56+ клеток по сравнению с показателями эндометрия во 2-ю фазу цикла, что приводит к доминированию этой популяции в лейкоцитарном инфильтрате децидуальной оболочки плаценты (рисунок 6).

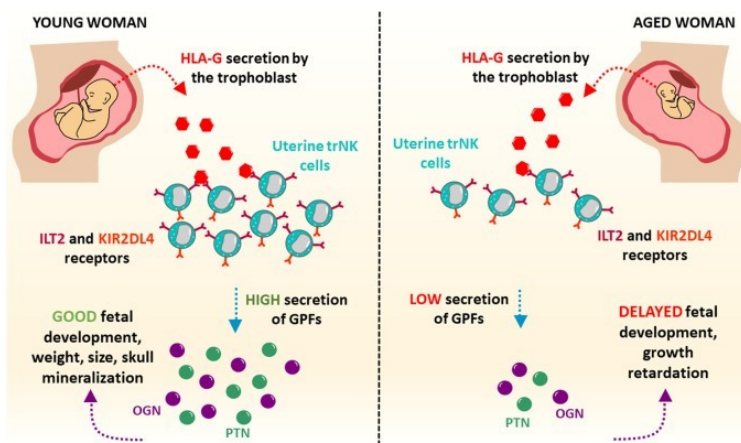


Рисунок 6 – Маточные натуральные киллеры стимулируют рост плода за счет секреции факторов роста. В исследовании Fu et al. (2017) [18] было показано, что с возрастом матери уровень маточных НК-клеток снижается, секреция факторов роста также снижается.

Сравнительный анализ экспрессии лектиновых рецепторов С-типа и синтеза функциональных молекул эндометриальными и децидуальными НК показал, что в ткани ранней плаценты резко увеличивается по сравнению с аналогичными показателями в эндометрии небеременных женщин относительное содержание CD56+ НК, экспрессирующих на своей поверхности как активирующие рецепторы NKG2D и CD161, так и ингибирующие рецепторы NKG2A. Однако, если при неосложненной беременности в пуле дНК сохранялось характерное для эндометрия преобладание клеток с ингибирующими рецепторами (CD56+NKD2A+) над относительным содержанием НК с активирующими рецепторами (NKG2D) [19]. Одним из лигандов NKG2A являются неклассические молекулы HLA I класса - HLA-E, которые экспрессиру-

ются на клетках трофобласта [20]. Связывание NKG2A-рецепторов специфическими лигандами приводит к практически полному подавлению проведения активирующего сигнала в НК [21]. Низкий уровень экспрессии ингибирующих рецепторов на поверхности дНК определяет нарушение взаимодействия дНК с клетками трофобласта и развитие со стороны дНК нежелательной цитотоксической активности в отношении клеток плодовой части плаценты.

Точные молекулярные механизмы, участвующие в регуляции роста плода с помощью НК-клеток *in vivo*, еще не полностью ясны и должны быть раскрыты в будущих исследованиях. Кроме того, поднимается вопрос, являются ли НК-клетки важным источником для продукции других молекул для развития плода [22].

1.2.2 Децидуальные макрофаги

Макрофаги, наряду с НК-клетками, являются наиболее многочисленной популяцией иммунокомпетентных клеток в маточно-плацентарной области [23]. Цитокины, вырабатываемые местными макрофагами, выступают посредниками в развитии воспалительных и иммунных реакций в системе мать-плацента-плод с нарушением морфологических и функциональных свойств клеточных мембран, энергетического обмена, истощением защитного резерва клеток [24].

При наступлении беременности макрофаги, находящиеся в базальной децидуальной оболочке, приобретают специфический фенотип CD14+CD69+, который участвует в различных аспектах местного гомеостаза, развитии плаценты и в толерантности материнского организма к полуаллогенному трофобласту. Содержание макрофагов в базальной децидуальной оболочке достаточно велико (около 20%) и остается таковым на протяжении всей беременности [25, 26]. При гистологическом исследовании CD68-позитивные клетки в базальной децидуальной оболочке характеризовались чаще всего вытянутой, отростчатой формой, крупным гиперхромным ядром. Локализовались преимущественно вокруг спиральных артерий, вблизи просветов эндометриальных желез, а также диффузно в строме (рисунки 7).

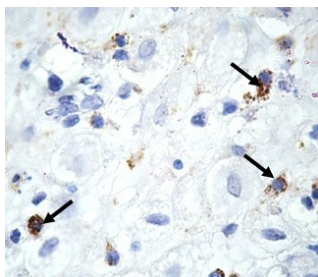


Рисунок 7 – Децидуальные макрофаги

Маточные макрофаги вовлечены в широкий спектр гестационных процессов, включая имплантацию, развитие плаценты и созревание шейки матки. Для успеха имплантации бластоцисты требуется усиленная продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов, а уменьшение воспалительной реакции связано с дефектами имплантации [27]. Клетки врожденного иммунитета, особенно макрофаги, играют важную роль в регуляции этих процессов. Децидуальные макрофаги на ранних сроках беременности могут выполнять различные функции, включая защиту от внешних патогенов, удаление апоптирующих клеток и ангиогенез [28].

Макрофаги децидуальной оболочки CD14+CD69+ могут функционировать как резервный клеточный пул, обеспечивающий накопление функционально зрелых дендритных клеток (DCs), которые способны быстро отвечать на изменяющееся цитокиновое микроокружение.

С наступлением беременности изменяется функциональное состояние децидуальных макрофагов по сравнению с характеристиками эндометриальных макрофагов. При обследовании женщин в сроке 8–12 недель было установлено, что в децидуальной оболочке плаценты на ранних сроках беременности по сравнению с показателями небеременных женщин существенно возросло количество макрофагов, продуцирующих IFN γ и IL-1 β , но при этом снижалось количество макрофагов, секретирующих IL-6.

Продукция IL-6 в эндометрии находится под контролем половых стероидных гормонов, в частности эстрогенов, уровень которых снижается с наступлением беременности. Можно предполо-

жить, что наблюдавшееся снижение внутриклеточной продукции IL-6 макрофагами в ранние сроки неосложненной беременности обусловлено изменением гормонального фона [29].

Функциональное созревание макрофагов было рассмотрено аналогично поляризации эффекторных Т-клеток в Th1/Th2-лимфоциты с подразделением эффекторного фенотипа макрофагов на M1- или M2-типы [25]. Макрофаги, активированные провоспалительными цитокинами и липополисахаридом (ЛПС), относят к M1-типу. M1-клетки секретируют TNF α , IL-12 и участвуют в развитии воспалительной реакции. M2-поляризация индуцируется цитокинами Th2-типа (IL-4, IL-10 и IL-13) и глюкокортикоидами [30, 31]. Для M2-макрофагов характерно усиление экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, включая рецепторы-мусорщики и маннозный рецептор макрофагов, а также апрегуляция аргиназной активности, что ведет к снижению синтеза оксида азота. Кроме того, M2-макрофаги в большей степени секретируют антагонист IL-1 рецептора и в меньшей степени продуцируют IL-12. Эти свойства позволяют M2-макрофагам участвовать в восстановлении тканевых повреждений и угнетении воспалительной реакции [31].

В соответствие с гипотезой, что при беременности происходит сдвиг дифференцировки децидуальных макрофагов в сторону M2-пула, благоприятного для развивающейся беременности [21]. При ранней физиологической беременности в децидуальной оболочке плаценты наблюдалось достоверное снижение по сравнению с эндометрием количества макрофагов, внутриклеточно продуцирующих IL-12. При этом одновременно существенно возросло количество макрофагов, внутриклеточно продуцирующих TGF β 1, а уровень IL-10⁺ макрофагов в децидуальной оболочке плаценты практически не менялся.

В ранние сроки неосложненной беременности доминирует активность M2 макрофагов в децидуальной оболочке плаценты, при самопроизвольном выкидыше - сдвиг баланса дифференцировки макрофагов в сторону M1 пула. Сдвиг процессов дифференцировки децидуальных макрофагов в сторону M2 пула, по-видимому, является важным компонентом реакций врожденного иммунитета, определяющим поддержание иммунологического равновесия в системе мать–плацента–плод в норме, тогда как высокий уровень M1-макрофагов может способствовать нарушению баланса актив-

ности материнского иммунного ответа и вести к развитию потенциально опасных для плода реакций. В то же время усиление продукции $IFN\gamma$ и $IL-1\beta$ децидуальными макрофагами при неосложненной беременности свидетельствует о неполной поляризации макрофагов или ее обратимости. В связи с этим нельзя однозначно утверждать, что беременность - это феномен исключительно M2-поляризации децидуальных макрофагов.

Взаимодействие децидуальных макрофагов с клетками трофобласта приводит к существенному изменению как фенотипа, так и функциональной активности децидуальных макрофагов. На ранних стадиях гестации вследствие кооперации с клетками трофобласта продуцируемые макрофагами проангиогенные факторы способствуют ремоделированию сосудов стенки матки, улучшая маточноплацентарный кровоток [25].

Инвазирующий трофобласт после распознавания инфекционных патогенов активно рекрутирует материнские иммунные клетки [32]. Стимуляция клеток трофобласта ведет к усилению продукции провоспалительных хемокинов и цитокинов, обладающих выраженным хемоаттрактантным действием и, следовательно, к привлечению иммунных клеток, особенно моноцитов, в зону имплантации [27].

Согласно современным представлениям, для физиологического гестационного процесса характерно скорее не полное подавление иммунного ответа, как представлялось ранее, а развитие воспалительной реакции особого типа, при которой происходит активация клеток неспецифического иммунитета, выполняющих перmissive (разрешительную) функцию по отношению к лимфоцитам, что приводит к толерантности последних. Таким образом, можно говорить об «умеренном», «ограниченном», «супрессивном» воспалении, которое принципиально отличается от «агрессивного», развивающегося при контакте с инфекционным агентом.

Применительно к мононуклеарным фагоцитам была сформулирована концепция, согласно которой функциональная неоднородность и пластичность популяций этих клеток выражается в различных формах их активации [33, 34]. Если вначале речь шла о двух типах: так называемой «классической» и «альтернативной» активации, то позже эти формы, получившие по аналогии с T α 1 и T α 2 формами активации Т-лимфоцитов обозначения M1 и M2,

стали представлять как крайние проявления, между которыми существует непрерывный ряд промежуточных состояний [35, 36]. Если макрофаги, активированные по «классическому» типу (M1), являются интегрированными в Tх1 ответ эффекторами, уничтожающими микроорганизмы и опухолевые клетки и продуцирующими главным образом медиаторы воспаления, то «альтернативно активированные» макрофаги являются своеобразными регуляторами, ограничивающими или подавляющими воспалительный ответ, а также вносят вклад в удаление клеточного дебриса, стимуляцию ангиогенеза, процессы репарации и ремоделирования ткани [37, 38].

Каждая из основных форм активации макрофагов характеризуется определенным паттерном экспрессии поверхностных, внутриклеточных и секреторных молекул, в первую очередь цитокинов. Так «классическая» активация характеризуется продукцией медиаторов воспалительного ответа.

Для «альтернативной» формы характерно преобладание противовоспалительных цитокинов, продукция факторов, обладающих иммуносупрессивной, регенеративной, ангиогенной активностью, а также сниженная микробицидная активность.

В целом, можно сказать, что деятельность «альтернативно активированных» макрофагов имеет скорее созидательную, нежели деструктивную направленность, характерную для активации, спровоцированной инфекционным агентом.

Воспалительный процесс в области фетоплацентарного комплекса, развивающийся по «классическому» пути представляет угрозу для сохранения беременности. Признаки активации плацентарных макрофагов при спонтанном аборте и преждевременных родах дают основания предположить, что эти клетки могут являться участниками этих патологических процессов [39, 40]. Одним из таких механизмов может быть переключение/сдвиг в сторону «альтернативной» активации макрофагов, локализованных в этом компартменте. В таком случае на первый план выходят не эффекторные, а регуляторные свойства макрофагов, которые обеспечивают выполнение двух важных задач: трофическую поддержку клеток формирующейся или зрелой плаценты (трофобласт, эндотелиальные клетки и др.) и обеспечение иммунной толерантности, необходимой для сохранения беременности. К настоящему

времени накоплен ряд экспериментальных фактов, позволяющих обсуждать регуляторные функции плацентарных макрофагов в свете их гестационной значимости.

1.3 ИММУННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Маточно-плацентарным макрофаги обладают регуляторными свойствами по отношению к другим клеткам иммунной системы - иммуноингибиторными или иммунопермиссивными. Ингибиторный эффект плацентарных макрофагов в отношении Т лимфоцитов был продемонстрирован *in vitro* [40].

Одним из предполагаемых механизмов может быть взаимодействие макрофагов как антигенпрезентирующих клеток с Т-клетками при отсутствии костимуляторных сигналов, что приводит не к активации, а к супрессии лимфоцитов. Децидуальные макрофаги обладают более высокой степенью экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-DR по сравнению с моноцитами периферической крови, но при этом характеризуются пониженной экспрессией костимуляторных молекул CD80 и CD86, необходимых для контакта с Т-лимфоцитами [41]. В большинстве макрофагов ворсин срочных плацент экспрессия CD86 также отсутствует [42].

Медиаторами подавления иммунного ответа могут также служить некоторые секреторные продукты макрофагов, обладающие иммуномодуляторными свойствами. Так показано, что и децидуальные, и плацентарные макрофаги синтезируют и секретируют простагландин E₂, который подавляет пролиферацию лимфоцитов и образование цитотоксических Т-клеток [43].

Цитокинами макрофагального происхождения являются IL-10, который обладает выраженным противовоспалительным эффектом и регуляторными свойствами в отношении цитотоксических и хелперных Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллеров (NK-клеток), дендритных клеток [44]. Макрофаги плацентарных ворсин (плодовые) также секретируют этот цитокин, а усиление продукции провоспалительных цитокинов под действием бактериального эндотоксина (липолисахарида) сопровождалось более чем 30-кратным увеличением секреции IL-10, что может свиде-

тельство об участии плацентарных макрофагов в регуляции воспалительного процесса [24].

Еще одним иммуносупрессорным фактором считается полифункциональный цитокин TGF- β , который проявляет ингибиторную активность в отношении пролиферации Т-лимфоцитов, блокирует дифференцировку Т-хелперов 1-го и 2-го типов и препятствует созреванию дендритных клеток [45].

Макрофагов плодовой части плаценты секретируют растворимую форму рецептора васкулоэндотелиального фактора (VEGF) — sVEGF-R1. Кроме антиангиогенного эффекта (ингибирование взаимодействия VEGF с рецептором VEGF-R2 на поверхности эндотелиальной клетки) sVEGF-R1 способен снижать VEGF-индуцированную проницаемость сосудов и подавлять активацию и миграции моноцитов/макрофагов, опосредованную взаимодействием VEGF и VEGF-R1 [46], то есть проявлять противовоспалительные свойства. Наблюдаемое усиление продукции sVEGF-R1 под действием бактериального эндотоксина может рассматриваться как компенсаторная реакция, препятствующая чрезмерной активации клеток и развитию воспалительного процесса.

Индукция апоптоза является одним из возможных способов защиты плода от атаки со стороны материнской иммунной системы. Наибольшее внимание привлекает взаимодействие экспрессируемого на поверхности активированных цитотоксических клеток рецептора Fas (CD95) с соответствующим лигандом [47, 48]. В этом процессе могут участвовать структуры трофобласта и макрофаги, в которых обнаружены мРНК и белковый продукт Fas лиганда [49, 50]. Программируемая клеточная гибель иммунных клеток может быть индуцирована связыванием молекулы TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) со своим рецептором TRAIL-R [51]. Наблюдается разная степень экспрессии TRAIL на поверхности плацентарных макрофагов в первом-третьем триместрах беременности.

Одним из известных способов модулирования специфического иммунного ответа является регуляция содержания триптофана в отдельном участке ткани [52, 53]. Ключевую роль в катаболизме этой аминокислоты играет фермент индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO). Локальная депривация триптофана, подавляя пролиферацию Т-клеток, предотвращает отторжение плаценты материнскими

лимфоцитами у человека [54, 55]. Макрофаги плацентарных ворсин разных гестационных сроков экспрессируют IDO, что позволяет им, наряду с трофобластом, оказывать ингибиторное воздействие на клеточные реакции иммунитета [56].

Адекватное формирование и функционирование сосудистой сети плаценты являются важнейшим условием сохранения беременности и развития плода. Процессы васкуло- и ангиогенеза в плаценте требуют строгой пространственно-временной координации, которая осуществляется посредством обмена сигналами между клетками, участвующими в формировании сосуда и окружающими клетками. Нарушения нормального хода этих процессов приводят к различным патологиям беременности, таким как гестоз, задержка внутриутробного развития плода и др. [57].

Локальная регуляция процессов васкуло- и ангиогенеза в плаценте осуществляется двумя основными системами, включающими в себя сигнальные молекулы и соответствующие рецепторы: семейство васкулоэндотелиального ростового фактора (VEGF) и семейство ангиопоэтинов (Ang) [58-60].

Макрофаги являются основными продуцентами VEGF как в материнской, так и в плодовой части плаценты [58]. Сохранение способности продуцировать VEGF всеми клетками популяции на протяжении гестации может рассматриваться как свидетельство биологической важности данной функции макрофагов плаценты. Можно предположить не только участие макрофагов в регуляции ангиогенеза, но и влияние их продуктов на свойства (тонус, проницаемость) уже сформированных кровеносных сосудов плацентарных ворсин.

Считается, что макрофаги принимают участие и в регуляции такого важного морфогенетического процесса, как ветвление (branching, sprouting) плацентарных ворсин. Известно, что адекватное ветвление является необходимым условием для нормального развития плаценты, а нарушения этого процесса приводят к осложнениям беременности и патологии плода [61]. Плацентарные макрофаги являются основным источником белков Spry (Sprouty) - важных регуляторов процесса ветвления [62]. Экспрессия Spry белков наблюдалась в непосредственной близости от точек ветвления ворсин, что предполагает модулирующее воздействие мак-

рофагов на функции близлежащих клеток, в первую очередь, трофобласта.

Макрофаги плаценты, как и макрофаги других тканей, представляют собой популяцию клеток, для которых характерны полифункциональность (проявление множества различных активностей) и высокая пластичность (чувствительность к сигналам микроокружения). Под влиянием этих сигналов формируются различные фенотипы макрофагов, что находит выражение в функциональной гетерогенности клеточной популяции. Развитие концепции о различных формах активации макрофагов приводит к тому, что понятие «альтернативной активации», первоначально сформулированное для характеристики состояния клеток, отличного от так называемой «классической» формы ответа, начинает включать в себя все большее количество разных подтипов. Это, в свою очередь, подводит к выводу о чрезвычайной сложности задачи идентификации специфических биохимических маркеров для каждой субпопуляции - задачи, которая, по образному выражению, сродни определению цвета хамелеона [63].

1.4 ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Для нормального течения беременности важное значение имеют системные и, особенно, локальные иммунные факторы, действующие в маточно-плацентарной зоне и координирующие развитие бластоцисты и материнского эндометрия.

Цитокины - полипептидные молекулы, секретируемые клетками различной природы, преимущественно иммунной системы и выполняющих сигнальную и регуляторную функции в межклеточных взаимодействиях с другими системами и тканями организма.

Цитокины традиционно принято подразделять на группы, согласно их эффектам:

- интерлейкины** (регулирующие функцию лейкоцитов),
- интерфероны** (обладающие противовирусной активностью),
- факторы некроза опухоли** (обладающие иммунорегуляторным и прямым цитотоксическим действием),
- факторы роста разнообразных клеточных типов,**
- хемокины** (обеспечивающие хемотаксис и активацию лейкоцитов).

Для функционирования системы цитокинов необходим стимул, индуцирующий их синтез и экспрессию рецепторов, отличающихся *каскадностью* действия. Синтез цитокинов в макрофагах и фибробластах стимулируют микроорганизмы и их продукты, в лимфоцитах - специфические антигены и митогены. Индукция синтеза одного или нескольких цитокинов в клетках одного типа может вызвать каскад продукции цитокинов в клетках других типов.

Цитокины могут проявлять свое действие:

- паракринно (фактор синтезируется одним клеточным типом и действует на различные типы клеток),

- аутокринно (фактор действует на тот клеточный тип, который он синтезирует),

- юстакринно (фактор экспрессируется как поверхностная молекула и связывается с рецептором на той же или на соседней клетке),

- интракринно (фактор продуцируется внутри клетки и внутриплазматический рецептор или действует на ядро через ядерный рецептор).

Для функционирования системы цитокинов характерна *избыточность*, которая проявляется в способности каждого типа клеток иммунной системы продуцировать несколько цитокинов.

Биологические эффекты цитокинов различны. Они обеспечивают процессы межклеточной кооперации, способствуя переживанию, пролиферации, дифференцировке, активации или гибели лимфоидных клеток, а также активирует процессы гемопоэза, ангиогенеза, нейроэндокринных взаимодействий. Каждый цитокин обладает определенной степенью *специфичности*, и в то же время различные цитокины могут, влияя на один и тот же клеточный тип, индуцировать сходные биологические эффекты. *Полифункциональность* с сильным перекрыванием эффектов обеспечивает надежность функционирования цитокинового каскада. Множество протеинов или гликопротеидов, представляющих цитокиновую сеть, вырабатывается преимущественно активированными лимфоцитами и клетками моноцитомacroфагальной системы, в меньшей степени фибробластами, эндотелиальными клетками, а также клетками эндометрия и трофобласта.

1.4.1 Цитокины в регуляции процесса гестации

Обмен информации между тканями матери и эмбриона осуществляется при участии большого количества цитокинов, продуцируемых клетками эндометрия, бластоцисты и трофобласта (рисунок 8).

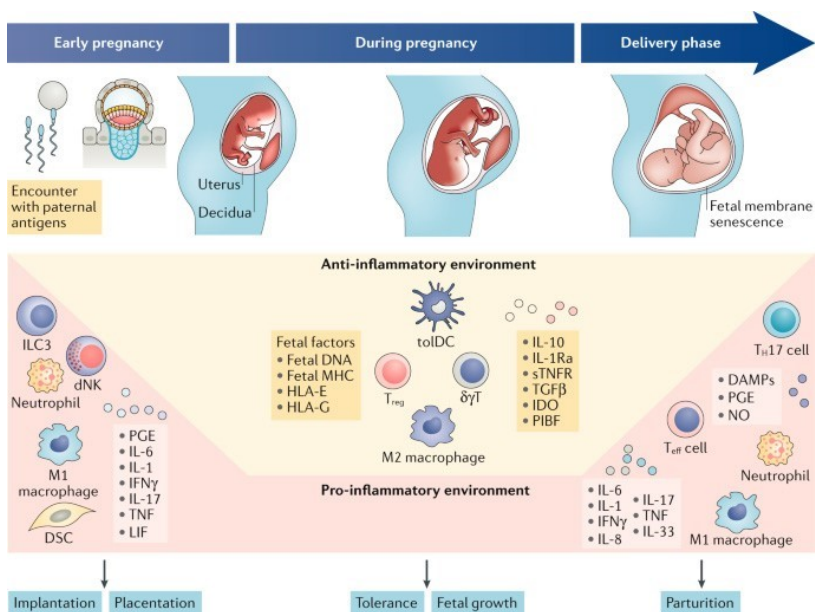


Рисунок 8 – Цитокиновая регуляция беременности

При этом D.J. Dudley (1996) полагает, что дефицит одного какого-либо из них несуществен для выживания бластоцисты, поскольку многие из растворимых факторов действуют, перекрывая активность друг друга [64]. Однако, несбалансированная продукция их может вносить вклад в патогенез осложнений, связанных с неконтролируемой клеточной пролиферацией, миграцией и инвазией.

Фактор ранней беременности (ФРБ) – иммуномодуляторный низкомолекулярный белок, продуцируется живым предимплантационным эмбрионом. Он появляется в сыворотке беременных

женщин через 48 часов после оплодотворения и обнаруживается в течение первого триместра беременности. Предпринимались попытки применять тестирование ФРБ с целью мониторинга состояния плода и для контроля фертильности. Для обнаружения ФРБ исследовались сыворотки плодов, полученных при искусственном аборте во II и III триместрах беременности, сыворотки крови из пуповины новорожденных и материнские сыворотки. В сыворотке плодов среднее значение ФРБ было $6,0 \pm 0,31$ в 16-17 недель гестации, постепенно уменьшалось до $4,25 \pm 0,25$ к моменту рождения. Среднее значение активности ФРБ в сыворотке матерей было $5,86 \pm 0,26$ и $5,89 \pm 0,35$ в 4 и 18-19 недель соответственно, затем уменьшалось и падало до уровня небеременных ($4,0 \pm 0,4$) после 31 недели гестации. Наблюдалась близкая корреляция между показателями в сыворотке плода и матери ($r=0,615$; $B p < 0,001$).

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)

Одним из универсальных биорегуляторов физиологических процессов организма в норме и при патологии является фосфолипидный ФАТ. ФАТ идентифицирован в фолликулярной жидкости женщин, которым вводили ХГЧ. ФАТ выступает в качестве триггера овуляции, стимулируя синтез простагландинов в яичниках. Процесс овуляции сопровождается локальной деструкцией фолликулярной ткани. Клеточные реакции, лежащие в основе овуляции, во многом сходны с процессами, происходящими при развитии острой воспалительной реакции. ФАТ, как и простагландины, гистамин и брадикинин, влияет на вазодилатацию, сосудистую проницаемость хемотаксис нейтрофилов. Аналогично противовоспалительному действию в воспаленных тканях, ФАТ может повышать сосудистую проницаемость и экссудацию плазмы в овулирующих фолликулах. Тогда как простагландины в большой степени ответственны за вазодилатацию.

Влияние ФАТ распространяется также и на процессы оплодотворения. Все антагонисты ФАТ, ингибировавшие оплодотворение ооцитов, вызывают агрегацию сперматозоидов и снижают их подвижность. Обработка сперматозоидов человека ФАТ приводила к значительному повышению степени оплодотворения ооцитов *in vitro*. Даже у сперматозоидов, взятых от бесплодных мужчин, после обработки ФАТ степень оплодотворения достигала 20-47%. ФАТ включается в процесс оплодотворения, стимулируя не только

капацитацию, но и акросомальную реакцию. Акросомальная реакция зависит от присутствия ионов кальция в среде, т.к. в бескальциевой среде эффект стимуляции не наблюдается.

Влияние ФАТ на оплодотворение ооцитов связано со взаимодействием ФАТ сперматозоидов с ФАТ-рецепторами на поверхности ооцитов. ФАТ, продуцируемый сперматозоидами, может взаимодействовать с прозрачной зоной ооцитов, что способствует прохождению сперматозоидов через плазматическую мембрану ооцитов и последующему оплодотворению.

ФАТ действует как аутокринный фактор роста для эмбриона и проявляет различное влияние на физиологические процессы матери, включая секрецию и модулирующее действие материнских простагландинов. Оплодотворенные ооциты и образующиеся затем бластоцисты способны продуцировать ФАТ в среду, что способствует успешной имплантации эмбриона. Способность эмбрионов к имплантации после оплодотворения *in vitro* коррелирует с их способностью к продукции ФАТ.

ФАТ наряду с метаболитами арахидоновой кислоты играет важную роль в процессе имплантации. Специфическое воздействие ФАТ на биосинтез простагландинов в железистых клетках эндометрия приводит к изменению соотношения простагландинов E2/F2 α в составе метаболитов арахидоновой кислоты. Поскольку места имплантации эмбрионов характеризуются повышенной сосудистой проницаемостью, а уровни простагландинов E2, 6-кето F1 α и F2 α увеличены в местах повышенной сосудистой проницаемости, высказывается предположение, что простагландины могут участвовать в инициации процесса имплантации путем изменения локальной сосудистой проницаемости эндометрия и стимуляции отека стромального эндометрия, которые предшествуют имплантации эмбриона.

ФАТ играет важную роль в физиологической активации биохимических механизмов, иницирующих родовую деятельность. ФАТ и **тромбоцитарный фактор роста (PDGF)**, высвобождающийся из гранул тромбоцитов, содержатся в амниотической жидкости рожениц, но отсутствуют в амниотической жидкости беременных до начала родов.

Одной из функций ФАТ при родах может являться стимуляция сокращения миометрия. ФАТ высвобождается из клеток при их

стимуляции бактериальными эндотоксинами и является медиатором эндотоксинового шока. В связи с этим развитие бактериальных инфекций может приводить к усилению высвобождения ФАТ из клеток. Высвобождение ФАТ у инфицированных беременных женщин приводит к значительному повышению уровня простагландина E₂, ряда липооксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты, лейкотриенов В₄ и С₄ в амниотической жидкости по сравнению с амниотической жидкостью неинфицированных беременных. Совокупность данных факторов может вызывать преждевременные роды.

В числе других факторов ФАТ может играть роль в развитии патологического течения беременности. В частности, это имеет место при антифосфолипидном синдроме, связанном с появлением аутоантител к фосфолипидам, клинически проявляющемся тромбозом в сосудах плаценты, тромбоцитопенией и повторяющейся гибелью плодов. Принято считать, что антифосфолипидные антитела действуют на уровне протромбин-превращающего комплекса в каскаде свертывания, связываясь фосфолипидной частью комплекса. Однако, антифосфолипидные антитела могут сами стимулировать высвобождение ФАТ. Имеются сведения о том, что сыворотка, содержащая аутоантитела к кардиолипину, способна стимулировать высвобождение ФАТ из эндотелиальных клеток.

Фактор роста фибробластов

Плацента подвергается интенсивному ангиогенезу и клеточной пролиферации, чтобы обеспечить плоду адекватное снабжение кровью.

Основной фактор роста фибробластов (ФРФ) влияет на клеточную пролиферацию и дифференцировку различных клеток мезодермального происхождения. При иммуногистохимическом изучении локализации рецепторов к прогестерону и основному ФРФ определено клеточно-специфическое распределение этих белков в матке. Содержание основного ФРФ увеличивается в покровном эпителии и децидуальных клетках при имплантации эмбриона. Репрессия функции прогестеронового рецептора при ранней беременности вызывает потерю основного ФРФ из стромальных клеток и угнетение их пролиферации.

Основной ФРФ обнаруживается в цитотрофобластных клетках или вокруг них, во вневорсинчатом трофобласте плаценты 1 три-

местра и в гладких мышечных клетках в средних и больших сосудах зрелой плаценты.

Инсулиноподобный фактор роста

Семейство ИПФР включает ИПФР-1 и ИПФР-2, связывающие их белки, которые регулируют действие факторов, и ИПФР-рецепторы. Они являются важными модуляторами роста клеток, стимулирующими их пролиферацию и дифференцировку. ИПФР-1 и ИПФР-2 представляют собой на 60-65% гомологичные низкомолекулярные (7кД) пептиды, структурно функционально схожие с проинсулином. ИПФР продуцируются в большинстве тканей организма в различные периоды его развития.

ИПФР-1 принимает участие в дифференцировке различных тканей, в частности эндометрия и тканей яичника. Он выявляется в стромальных клетках эндометрия, преимущественно в позднюю пролиферативную и раннюю секреторную фазы менструального цикла. ИПФР-1 участвует в развитии и созревании фолликулов, потенцирует действие гонадотропинов на уровне яичников, увеличивая синтез половых гормонов.

ИПФР-2 обнаружен в строме эндометрия в среднюю и позднюю фазы секреции и в децидуальной ткани. ИПФР-2 участвует в процессах имплантации и действует в раннем эмбриогенезе, обладая митогенной активностью и метаболическим влиянием. Рецепторы для обоих типов ИПФР выявляются преимущественно в секреторную фазу цикла и в ранние сроки беременности в различных клетках эпителия желез, что свидетельствует о существовании аутопараокринных механизмов взаимодействия между стромальными и эпителиальными клетками.

На секрецию ИПФР влияют различные гормональные факторы. Основным из них, усиливающим продукцию ИПФР, является соматотропный гормон. Эстрогены увеличивают частоту выявления ИПФР и количество рецепторов к нему в эндометрии. Биологическая активность ИПФР в различных органах и системах организма регулируется связыванием со специфическими белками. Физиологическая роль этих белков связывают с предотвращением гипогликемического эффекта ИПФР, удлинением времени его выделения и доставки в соответствующие места действия, модуляции влияния ИПФР на клетки. Белок, связывающий ИПФР-1, является основным регулятором действия ИПФР в эндометрии и трофобласте.

При добавлении этого белка *in vitro* наблюдается подавление инвазии трофобласта в децидуальную ткань.

Эпидермальный и трансформирующий факторы роста

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) и его рецептор иммуногистохимически выявлены в цитотрофобласте, интерстициальном трофобласте и синцитиотрофобласте. ЭФР стимулирует в клетках плаценты секрецию ХГЧ и одновременно секрецию ингибина, который подавляет стимуляцию ХГЧ, индуцируемую рилизинг-гормоном. ЭФР и его рецептор присутствует в желтом теле. Изменения в параметрах специфических рецепторов в ранний период беременности предполагают наличие взаимосвязи между ЭФР и яичниковым стероидогенезом.

Трофобласт продуцирует **трансформирующий фактор роста (ТФР)**. Молекулы ТФР делят на группы соответственно способности конкурировать с ЭФР за связывание с мембранным рецептором: ТФР- α связывается с рецептором для ЭФР, в ТФР- β - нет. Плацента человека содержит относительно высокие уровни иммунореактивного и рецептор-активного ТФР- α , также как и мРНК для ТФР- α , в течение всех сроков гестации.

ТФР- β - один из наиболее важных факторов, оказывающих регулирующее влияние на рост и дифференцировку трофобласта, а также иммуносупрессивное действие, что позволяет существовать плоду как аллотрансплантанту в организме матери.

ТФР- β локализуется в плаценте, децидуальной ткани и плодовых оболочках. ТФР- β является прототипом большого семейства секретлируемых мультифункциональных факторов роста, включающего более 30 различных белков, принадлежащих к 3 разным функциональным группам: ТФР- β 1, 2, 3, ингибины/активины, костные морфогенетические белки. Почти каждый тип клеток в культуре способен к ответу на стимуляцию синтезом ТФР- β , в большинстве случаев ТФР- β 1-изоформы. Уровень ТФР- β 1 в плазме - 5 нг/мл, он секретруется гемопоэтическими и иммунокомпетентными клетками. ТФР- β 2 присутствует в амниотической жидкости.

Колонистимулирующие факторы роста

Гемопоэтические факторы роста или КСФ являются семейством белков, которые стимулируют клеточную пролиферацию и индукцию окончательной дифференцировки потомков гемопоэти-

ческих клеток. Они разделяются на 2 группы согласно их специфичности к клеткам-мишеням:

1) макрофагальный КСФ, гранулоцитарный КСФ, эозинофильный КСФ (ИЛ-5), мегакариоцитный КСФ, эритропоэтин;

2) мультипотентный КСФ (ИЛ-3) и гранулоцитарно-макрофагальный КСФ.

Эти факторы роста играют ключевую роль в рекрутировании и дифференцировке гемопоэтических клеток, в поддержании гомеостаза и быстром ответе организма на стрессовые ситуации. КСФ являются гликопротеинами разного размера и с низкой гомологией аминокислотной последовательности. Общей чертой их является генерация из многих клеточных источников. Они синтезируются в ответ на различные стимулы (другие цитокины или эндотоксины). КСФ связываются с рецепторами, принадлежащими к гемопоэтиновому рецепторному семейству или 1 классу цитокинового семейства. Исключение представляет макрофагальный КСФ, который распознается рецепторами с тирозинкиназной активностью, принадлежащими к иммуноглобулиновому суперсемейству. Взаимодействие КСФ со специфическими рецепторами генерирует каскад сигналов, идущих от мембраны к ядру.

ИЛ-3, относящийся по своей биологической активности к гемопоэтическим факторам роста, продуцируется активированными Т-лимфоцитами-хелперами обоих типов, тучными клетками и базофилами, астроцитами, эндотелиальными и эпидермальными клетками, кератиноцитами, Главной функцией ИЛ-3 считается стимуляция ранних гемопоэтических клеток-предшественников, после чего они приобретают способность отвечать на более специфические факторы роста для конечной дифференцировки. Известно, что ИЛ-3 способен снижать частоту резорбции плодов на мышинной модели антифосфолипидного синдрома. Истощение во время беременности материнских Т-клеток, известного источника гранулоцитарно-макрофагального КСФ и ИЛ-3, вызывало снижение пролиферации клеток плаценты и способности их к фагоцитозу.

Макрофагальный и гранулоцитарный КСФ значимы в течение эмбриогенеза. Гранулоцитарный КСФ генерируется в плаценте, в меньшей степени стромальными клетками. Макрофагальный КСФ экспрессируется в эндометрии мыши и человека во время ранней беременности, и его рецептор присутствует на трофобласте. У

мышей с отсутствием гена для макрофагального КСФ выявлена низкая степень имплантации эмбрионов и слабая жизнеспособность плодов. Экспрессия макрофагального КСФ маткой влияет на рост и дифференцировку плаценты.

Макрофагальный КСФ регулирует переживание, пролиферацию и дифференцировку моноцитов. Он был один из первых цитокинов, обнаруженных в плаценте. В мышинной матке макрофагальный КСФ продуцируется покровным эпителием. При беременности концентрация фактора увеличивается в 1000 раз по сравнению с небеременной маткой. Маточный макрофагальный КСФ регулируется эстрогенами и прогестероном, которые действуют синергично, увеличивая его продукцию эпителиальными клетками эндометриальных желез. У человека макрофагальный КСФ обнаружен в эндометрии (децидуальной ткани), трофобласте, амниотической жидкости.

Клеточным источником макрофагального КСФ являются макрофаги, эндотелиальные клетки и фибробласты. В максимальном количестве он содержится в матке мыши на 5-й день беременности, что соответствует времени имплантации, а в яйцеводах его находят с 1-го дня после оплодотворения. Мышиная бластоциста экспрессирует рецептор для макрофагального КСФ. Этот фактор значительно увеличивает развитие бластоцисты и трофобласта. Эстрадиол и прогестерон стимулирует его продукцию макрофагами. Важная роль макрофагального КСФ в имплантации подтверждается данными о том, что мыши, дефицитные в отношении этого фактора, бесплодны.

В эндометрии человека макрофагальный КСФ в большом количестве экспрессируются в лютеиновой фазе менструального цикла, увеличивается во время ранней беременности и может играть роль в процессе децидуализации, росте и развитии плаценты. Плацентарная и децидуальная ткани продуцируют гранулоцитарный КСФ в течение беременности. Этот фактор способствует развитию костномозговых клеток-предшественников в зрелые клетки периферической крови. Он продуцируется макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами.

Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ секретируется большим количеством клеточных типов и первично действует, увеличивая продукцию макрофагов и нейтрофилов. Он также стимулирует

предшественников мегакариоцитов. Биоактивность гранулоцитарно-макрофагального КСФ в плаценте показана в течение ранней беременности.

Фактор ингибиции лейкоза

ФИЛ получил название в связи со способностью останавливать пролиферацию миелоидных лейкозных клеток и вызывать их дифференцировку в макрофагоподобные клетки. ФИЛ-секретируемый гликопротеин продуцируется различными типами клеток, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, Т-лимфоциты, моноциты, синовиоциты, астроциты, тимусный эпителий. Синтез и секреция этого фактора увеличивается ЛПС, ТФР- β , провоспалительными цитокинами ФНО и ИЛ-1, снижается ИЛ-4, глюкокортикоидами и циклоспорином А.

ФИЛ регулирует ранние этапы взаимодействия между репродуктивной системой и яйцеклеткой, эмбрионом и бластоцистой. Его присутствие важно для развития гамет, эмбриона и его имплантации. Раннее развитие эмбриона может регулироваться продукцией ФИЛ эпителием маточных труб. ФИЛ направляет дифференцировку трофобласта по адгезивному типу, необходимому различными для имплантации: угнетает секрецию металлопротеиназ, увеличивает количество фетального фибронектина во внеклеточном матриксе и угнетает цитотрофобластную дифференцировку в синцитий. Одним из эффектов ФИЛ, способствующих успешной беременности, является индукция экспрессии VASP (фосфопротеина, стимулирующего расширение сосудов) в стромальных клетках ворсин хориона и клетках вневорсинчатого трофобласта.

Интерлейкин-1

ИЛ-1 - центральный медиатор локальных и системных воспалительных реакций. Связывание ИЛ-1 с рецепторами в материнском эндометрии является необходимым шагом в имплантации. Эмбрион, пройдя эпителий и начиная инвазию стромы, секретирует собственный ИЛ-1 и другие цитокины, индуцирует экспрессию рецептора ИЛ-1 в окружающей строме, что облегчает имплантацию. Исследование баланса между агонистами ИЛ-1 и антагонистами рецептора ИЛ-1 во время имплантации могут помочь понять причины низкой степени имплантации после экстракорпорального оплодотворения и синдрома привычных выкидышей.

Возможное влияние цитокинов на ранние события процесса имплантации стали очевидными из данных о более высокой частоте беременностей, наблюдавшихся при использовании оплодотворенных *in vitro* эмбрионов, инкубированных с ИЛ-1 перед их переносом в матку. Возможно, это обусловлено лучшим прилипанием и последующей инвазией эмбрионов в эндометрий, так как ИЛ-1 индуцирует экспрессию $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -интегринов клетками трофобласта. Экспрессия ИЛ-1 трофобластом и увеличение его модулирующего воздействия стимулируется другими факторами роста и цитокинами. С прогрессированием беременности гормоны (эстрогены, прогестерон, ХГЧ) оказывают негативное регулирующее действие, снижая продукцию ИЛ-1. Развивающаяся бластоциста вырабатывает стероидные гормоны, пептиды и факторы роста, стимулирующие не только пролиферацию и дифференцировку ее клеток, но и регулирующие иммунную функцию в тканях матери. В эндометрии стимулируются экспрессия иммунорегуляторных факторов и сосудистая реакция. Уровень секреции ИЛ-1 при физиологическом течении беременности изменяется в критические периоды развития плода. Отмечено снижение продукции ИЛ-1 на 6-7-й и 12-16-й неделях и увеличение на 7-8-й, 18-25-й и 38-40-й неделях гестации. ИЛ-1 способствует развитию плода, стимулируя пролиферацию клеток, образующих плацентарный барьер.

Повышенная секреция ИЛ-1 может играть роль в патогенезе осложнений беременности. ИЛ-1 β является существенным провоспалительным цитокином, продуцируемым моноцитами, макрофагами и эпителиальными клетками. Секреция его ведет к провоспалительному каскаду, включающему продукцию ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-2 и ИЛ-12. Изменение уровня продукции ИЛ-1 может быть следствием взаимодействия иммунной и эндокринной систем. Действуя на клетки передней доли гипофиза, ИЛ-1 стимулирует секрецию АКТГ, лютеинизирующего гормона и пролактина, что может далее повышать уровень секреции клетками плаценты прогестерона и эстрогенов, которые, в свою очередь, способны побуждать моноциты к продукции ИЛ-1. Гормональные изменения (усиленная секреция глюкокортикоидов под влиянием АКТГ) приводят к угнетению иммунных реакций в организме беременной.

Совместно с другими провоспалительными факторами (ФАТ, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , простагландины E2 и F2 α) ИЛ-1 β участвует в

инициации родовой деятельности. Предполагается центральная роль цитокинов в биохимии родов. Они являются потенциальной мишенью для фармакологического вмешательства при преждевременных родах, так как снижение уровня цитокинов может уменьшить продукцию простагландинов и активность протеолитических ферментов.

Интерлейкин-2

Ключевым медиатором в регуляции иммунных ответов, действующим и на лимфоидные и на миелоидные клетки, является ИЛ-2. Рецептор ИЛ-2 имеет общие субъединицы с рецепторами ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-15, которые участвуют в связывании и/или передаче сигнала и принадлежат к 1 типу рецепторного семейства для гемопоэтических факторов роста. Это может объяснять способность разных цитокинов вызывать идентичный биологический ответ, действуя через специфический рецептор. Существует растворимая форма α -цепи рецептора ИЛ-2, которая секретируется в больших количествах активированными лимфоцитами. ИЛ-2 может играть индуктивную роль и в Т-клеточно-зависимом и в Т-клеточно-независимом иммунных ответах.

ИЛ-2 участвует процессах созревания и функционирования трофобластических клеток, поэтому является необходимым для нормальной плацентации. Достоверное снижение экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (без нарушения продукции самого ИЛ-2) было зарегистрировано в 1 триместре беременности. Изменение экспрессии рецепторов к ИЛ-2 может быть связано с прямым иммуномодулирующим влиянием гормонов (ХГЧ, ТБГ). Сохранение нормальной продукции ИЛ-2 необходимо для выработки других лимфокинов и факторов естественной резистентности организма. В то же время повышение продукции ИЛ-2, как и других провоспалительных цитокинов, приводит к ряду осложнений беременности. Успешная беременность ассоциируется со значительно более низкими концентрациями рецептора ИЛ-2, чем у женщин с привычным выкидышем.

Уровни экспрессии мРНК ИЛ-2 на клетках крови женщин значительно снижены в течение нормальной беременности I и II триместров по сравнению с уровнями экспрессии у небеременных. Выявлено значительное увеличение продукции ИЛ-2 и других провоспалительных цитокинов у пациенток при гестозе. Полу-

ченные результаты свидетельствуют о дисбалансе в соотношении Тх1/Тх2 хелперной функции у пациенток с гестозом, с преобладанием Тх1-типа иммунитета.

Интерлейкин-4

ИЛ-4 был идентифицирован как В-клеточный фактор роста. Рецепторы ИЛ-4 принадлежат к 1 семейству рецепторов гемопоэтических факторов роста. ИЛ-4 связывается с высокой аффинностью рецепторами, которые присутствуют в небольшом количестве на многих клеточных типах; продуцируется активированными Т-лимфоцитами (Тх2-субпопуляцией), базофилами и тучными клетками. Клетками-мишенями для ИЛ-4 могут быть моноциты, дендритные клетки, фибробласты. Этот цитокин угнетает воспалительный ответ и увеличивает гуморальный иммунитет. Это достигается за счет стимуляции дифференцировки Т-лимфоцитов по пути образования Тх2-клеток; угнетения моноцитарно-макрофагальной системы блокированием активирующих влияний ИНФ- γ ; индукции синтеза В-лимфоцитами иммуноглобулинов, в том числе IgE; индукции роста и пролиферации тучных клеток; стимуляции эозинофилов и привлечение их в очаг воспаления путем повышения экспрессии в эндотелии сосудов хемокинов.

ИЛ-4 участвует совместно с ИЛ-10 и прогестероном в подготовке эндометрия к имплантации, обеспечивая локальную иммуносупрессию путем ограничения активности ЕК, макрофагов, активации Т-супрессоров, экспрессии рецепторов для стероидных гормонов. Нормальное течение беременности ассоциируется с преобладанием в децидуальной ткани ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. Уровень ИЛ-4 у фертильных женщин достоверно выше по сравнению с таковыми у беременных с отслойкой ветвистого хориона и привычным невынашиванием в анамнезе.

Интерлейкин-6

ИЛ-6 - плеiotропный цитокин, относится к провоспалительным цитокинам в связи со способностью индуцировать секрецию белков острой фазы воспаления гепатоцитами. Он также стимулирует окончательное созревание В-клеток в плазматические клетки, подавляет избыточную продукцию ИЛ-1 и ФНО- α , индуцирует клеточный рост тимоцитов. ИЛ-6 участвует во многих физиологических и патологических процессах (аутоиммунные нарушения, по-

стменопаузальный остеопороз). ИЛ-6 проявляет многие свои эффекты путем связывания с рецептором, включающим 2 гликопротеина. ИЛ-6, наряду с другими цитокинами, участвует в стимуляции аутокринно/паракринным способом экспрессии рецепторов ламинина и коллагена ($\alpha 1$ и $\alpha 2$ -интегрины), способствуя имплантации бластоцисты.

Продуцируемый клетками трофобласта ИЛ-6 оказывает стимулирующее влияние на выработку ХГЧ. Показано, что клетки амниона и хориона продуцируют ИЛ-6 и ИЛ-8. Накопление провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости под воздействием инфекции может привести к нарастанию продукции простагландинов и преждевременному развитию родовой деятельности. У женщин с привычным невынашиванием беременности выявлена сильная прямая корреляционная связь между высоким уровнем ИЛ-6 в цервикальном канале и преждевременными родами. Показано, что уровень ИЛ-6 в околоплодных водах является чувствительным тестом и позволяет не только выявить наличие и тяжесть внутриутробного инфицирования плода, но и свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

Интерлейкин-10

ИЛ-10 - цитокин, продуцируемый широким рангом клеток (CD4+и CD8+- Т-лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, В-клетками, тучными клетками, эозинофилами, гепатоцитами и др.). Микробные патогены, воспалительная реакция, цитокины, гормоны, производные арахидоновой кислоты, гипоксия и другие стрессовые факторы приводят к активации синтеза ИЛ-10 и даже его сверхпродукции. Многие лекарственные средства могут увеличивать продукцию ИЛ-10 (глюкокортикоиды, циклоспорин А, антидепрессанты). ИЛ-10 действует как противовоспалительная молекула, угнетая синтез провоспалительных цитокинов различными клетками. Кроме того, он способен предотвращать генерирование реактивных форм кислорода, снижать способность макрофагов освобождать простагландины. Снижать экспрессию антигенов II класса МНС и костимуляторных молекул В7 и ICAM-1, угнетать синтез ИЛ-12 антигенпредставляющими клетками, что служит критическим фактором для индукции Тх1-типа цитолитического Т-клеточного ответа. ИЛ-10 увеличивает уровень транскрипции HLA-G трофобластом и экспрессию продуктов I и II классов МНС

в моноцитах, в зоне плодово-материнского взаимо-действия, что снижает уровень иммунного ответа и таким образом защищает плод от отторжения. У беременных с гестозом сывороточное содержание ИЛ-10 снижено.

Интерлейкин-12

ИЛ-12 – провоспалительный цитокин, синтезируется фагоцитами уже в первые несколько часов инфекции. ИЛ-12 активирует ЕК и Т-клетки и стимулирует в них синтез ИНФ- γ , после чего они становятся цитотоксическими. ИЛ-12 является индуктором продукции ИНФ- γ Т-лимфоцитами и ЕК-клетками. В свою очередь ИНФ- γ способен увеличивать синтез ИЛ-12, что, возможно является механизмом поддержания иммунного Тх1-типа *in vivo*. Избыточная продукция ИНФ- γ ведет к неконтролируемой продукции цитокинов. Однако существует механизм понижающей регуляции синтеза ИЛ-12 и способности Т-клеток и ЕК отвечать на него, заключающийся в способности ИЛ-10 угнетать продукцию ИНФ- γ и других Тх1-цитокинов.

Хотя ИЛ-12, являясь, сильным провоспалительным цитокином, играет важную роль в первой линии защиты против инфекции, он может быть ответственным за некоторые негативные стороны воспаления, вызывая гематологические и тканевые повреждения, действуя в качестве эффекторной молекулы при летальном исходе эндотоксического шока. Сверхэкспрессия этого цитокина, благодаря его роли в индукции и поддержании Тх1-типа иммунного ответа, может играть определенную роль в органоспецифическом аутоиммунитете. С другой стороны, ИЛ-12, блокируя Тх2-клеточную дифференцировку и продукцию ИЛ-4, вызывает антиаллергический эффект.

ИЛ-12 обнаруживается в сыворотке большинства беременных с гестозом. ИЛ-12 обладает антиангиогенными свойствами. Возможно, что ИЛ-12 может участвовать в повреждении плацентарной васкуляризации, ведущем к ограничению роста плода, которое обычно находят у женщин с гипертензией во время беременности. Присутствие ИЛ-12 в фолликулярной жидкости ассоциирует с негативным исходом экстракорпорального оплодотворения.

Интерлейкин-8

Хемотаксический и активирующий фактор для нейтрофилов - ИЛ-8 играет важную роль в защитных механизмах. ИЛ-8 является

представителем семейства хемокинов (цитокинов с хемоаттрактантными свойствами) - малых полипептидов. Эти молекулы участвуют в процессах овуляции, менструации, оплодотворения и имплантации эмбриона. Они также вовлекаются в патологические процессы при преждевременных родах. ИЛ-8 продуцируется МНК периферической крови человека, миелоидными предшественниками, ЕК, нейтрофилами, эозинофилами, тучными клетками, фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками.

ИЛ-8 стимулирует хемотаксис нейтрофилов, изменение формы клетки, полимеризацию актина и дегрануляцию, увеличивает продукцию активных форм кислорода в ответ на различные индукторы. ИЛ-8 повышает внутриклеточную гибель микроорганизмов и способствует их элиминации, стимулирует также трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов, слушивание молекул адгезии L-селектина и увеличивает экспрессию $\beta 2$ -интегринов и рецепторов для комплемента. Этот хемокин повышает концентрацию Ca^{2+} в субпопуляции Т-лимфоцитов, угнетает спонтанную и стимулирует собственную продукцию ИЛ-4 CD4+Т-клетками.

У человека ИЛ-8 был обнаружен в шейке матки, плаценте и эндометрии. ИЛ-8 секретируется клетками эндометрия в области имплантационного окна, индуцируя привлечение лейкоцитов и экспрессию молекул адгезии.

ИЛ-8 продуцируется в плаценте в течение физиологически протекающей беременности, но его продукция увеличивается при хориоамнионите. Клетки плаценты проявляют иммунологические функции посредством продукции ИЛ-1 и ФНО- α , которые стимулируют освобождение плацентарного ИЛ-8. Этот цитокиновый каскад в плаценте может нарастать под воздействием ЛПС при хориоамнионите, потенцируя материнско-плодовые защитные механизмы против инфекции. ИЛ-8 вовлекается в процесс родов, включая созревание шейки матки и разрыв плодных оболочек.

Интерлейкин-18

ИЛ-18 имеет сходство с биологической активностью ИЛ-12. Оба цитокина индуцируют синтез ИНФ- γ , который увеличивается при их совместном действии, и усиливают FasL-обусловленную цитотоксическую активность, не связанную с действием ИНФ- γ .

Клетками-мишенями для ИЛ-18 могут быть почти все Т-, В-лимфоциты и ЕК. Роль ИЛ-18 исследовали в различных феноменах при беременности, таких как начало родов, токсикоз или выкидыш, ассоциированные с Тх1-преобладающим статусом. В сыворотках небеременных здоровых женщин и у беременных до родов ИЛ-18 не обнаружен. Однако с началом схваток сывороточный уровень ИЛ-18 увеличивался и оставался на высоком уровне в течение родов, после родов возвращался к норме. Беременные с токсикозом, ассоциирующимся с жировым гепатозом, имели заметный подъем ИЛ-18.

Фактор некроза опухоли

ФНО - плейотропный цитокин, влияющий на все клетки, изменяющий их рост, дифференцировку и выживание, индуцирующий широкий ранг функциональных изменений. Синтезируемый активированными макрофагами ФНО, известный как фактор, участвующий в ограничении опухолевого роста и регуляции тканевой дифференцировки и активности, продуцируется в больших количествах в течение раннего эмбриогенеза. Предполагается, что он играет роль как в иммунологическом надзоре, так и поддерживает воспаление вокруг области развития ооцита, названное онтогенетическим воспалением.

Количество ФНО увеличивается в течение пролиферативной фазы, уменьшается в ранней секреторной фазе и снова поднимается в период между средней и поздней секреторными фазами, что позволяет предполагать позитивную связь с уровнем всех женских половых гормонов, который имеет сходные циклические колебания.

ФНО- α , полипептид, регулирующий клеточный рост и модулирующий синтез различных секретируемых молекул и молекул клеточной поверхности, был идентифицирован в беременной матке. ФНО- α синтезируется клетками внеэмбриональных фетальных тканей (плацента и оболочки), материнских тканей в течение гестации. Предрасположенность к гиперсекреции ФНО- α может служить одним из факторов, способствующих развитию таких патологий, как привычный выкидыш, преждевременные роды и бесплодие инфекционного генеза. Микробные продукты активируют макрофагально- моноцитарную систему, и цитокины, освобождаемые при этом, сигнализируют о начале родовой деятельности че-

рез стимуляцию биосинтеза простагландинов внутриматочными тканями.

Интерфероны

ИНФ - группа биологически активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные антигены. ИНФ являются медиаторами клеточного ответа на воспаление, стресс и другие раздражители. По структурным и функциональным критериям семейство этих белков, составляющих 3 вида (α , β , γ) делят на 2 класса:

- ИНФ I типа, классический, неиммунный, продуцируется практически всеми ядерными клетками- лейкоцитами (ИНФ- α) и фибробластами (ИНФ- β) при вирусной инфекции;

- ИНФ II типа, иммунный, продуцируется иммунокомпетентными клетками - Т-лимфоцитами и ЕК (ИНФ- γ).

ИНФ представляют собой первую линию защиты против вирусов, так как начинают действовать намного раньше механизмов специфического иммунного ответа. Не обладая специфичностью в отношении вирусов, ИНФ подавляют проникновение вирусов в клетку, синтез РНК, блокируя сборку вирусной частицы и выход ее из инфицированной клетки. ИНФ принимает участие в регуляции процесса антителообразования, стимуляции фагоцитоза, усилении естественной цитотоксической активности, стимуляции экспрессии антигенов МНС I и II классов.

ИНФ- γ играет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза, регулируя функции всех ключевых клеток иммунной системы. В то же время ИНФ- γ может быть вовлечен в патогенез некоторых аутоиммунных заболеваний и осложнений беременности. Он угнетает генерацию Тх2-клеток, усиливающих гуморальный иммунный ответ, одновременно способствуя развитию Тх1-фенотипа. Физиологический уровень ИНФ оказывает влияние на начальный этап имплантации зиготы и эмбрионального развития. В последнее время были выделены ИНФ из различных биологических жидкостей и тканей при беременности. ИНФ продуцируется не только клетками матери, но и плода. ИНФ- γ выявляется во всех тканях и органах плода: в легких, сердце, кишечнике, мышцах, коже, мозге. Амниотический и плодовой ИНФ больше причастен к регуляции развития плода, чем к противовирусной или бактериальной защите. ИНФ вносит определенный вклад развитие деци-

дуальной ткани и модификационных изменений сосудов матки, влияет на созревание ЕК. Активация ИНФ-генеза отмечается в I триместре при физиологической беременности, затем происходит снижение уровня ИНФ. В I триместре трофобласт продуцирует в 5-6 раз больше ИНФ, чем в III триместре.

Уровень ИНФ- α достаточно высок и этот цитокин активно функционирует у плода, тогда как ИНФ- γ определяется в течение беременности в следовых количествах. Низкий уровень ИНФ- γ обеспечивает преобладание супрессорной активности над хелперной, что способствует ингибции отторжения плода. ИНФ трансплацентарно и с молоком матери передается плоду и новорожденному.

Выраженное угнетение ИНФ-генеза наблюдается у беременных женщин при угрозе прерывания и при хронических заболеваниях вирусной и бактериальной природы. Локально может иметь место гиперфункция Тх1- клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины, в том числе ИНФ, что может приводить к избыточно выраженным воспалительным реакциям в эндометрии, особенно при персистенции инфекционных агентов. Установлено, что ИНФ- γ и ФНО- β подавляют гормональную и белоксинтезирующую функции трофобласта, в том числе выработку ХГЧ. Изменения в системе ИНФ могут быть использованы для ранней диагностики различных осложнений беременности и служить показателем эффективности проводимой терапии.

ИНФ экспрессируется в различных типах клеток репродуктивной системы. Предымплантационный зародыш жвачных животных секретирует уникальный Т тип ИНФ - ИНФ-т. ИНФ-т предотвращает разрушение желтого тела, модулируя продукцию ЛГ, простагландина F 2α . Механизм действия ИНФ-т включает угнетение рецепторов эстрадиола, последующее уменьшение экспрессии циклооксигеназы. ИНФ-т также индуцирует некоторые белки эндометрия, которые могут быть критическими для выживания развивающегося эмбриона. ИНФ-т участвует в инициации модификации сосудов матки, поддержании интегральности децидуальной ткани и является регуляторной молекулой, необходимой для окончательной дифференцировки маточных ЕК во время нормальной беременности у мышей.

1.4.2 Плацентарные белки

Трофобластический β 1-гликопротеин (ТБГ) синтезируется клетками цито- и синцитиотрофобласта, относится к группе белков-регуляторов функциональной активности клеток. ТБГ оказывает иммуносупрессирующее влияние на пролиферацию лимфоцитов при стимуляции Т- и В-клеточными митогенами. Выявлена также способность индуцировать Т-лимфоциты- супрессоры. Практически на всех субпопуляциях иммунокомпетентных клеток обнаружены рецепторы к ТБГ, что свидетельствует о его способности воздействовать как на эффекторные, так и на супрессорные клетки.

ТБГ подавляет иммунологическую реактивность матери по отношению к оплодотворенной яйцеклетке, способствуя сохранению и развитию беременности. ТБГ обнаруживается в очень низких концентрациях в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин. При физиологически протекающей беременности ТБГ обнаруживается в крови с ранних сроков гестации (50 нг/мл на 10-14 день беременности), концентрация его с течением времени возрастает, достигая максимальных величин в конце беременности. При дистрофических или воспалительных изменениях в плаценте уменьшается концентрация ТБГ в крови в результате снижения белоксинтезирующей функции плаценты за 2-3 недели до появления клинических признаков выкидыша или внутриутробной гибели плода.

α 2-микроглобулин фертильности (АМГФ) синтезируется децидуальной частью плаценты и секретируется в основном в амниотическую жидкость. АМГФ обнаружен в сперме, семенных пузырьках, менструальной крови, эндометрии в секреторной фазе менструального цикла.

При беременности наблюдается определенная корреляция между синтезом АМГФ и концентрацией ХГЧ. Максимальный уровень синтеза АМГФ определяется на 10-12-й неделях беременности. Затем концентрация его снижается вплоть до полного исчезновения к концу беременности. Предполагается, что этот белок играет роль в процессах имплантации и поддержании развития эмбриона на ранних стадиях гестации.

Плацентарный α 1-микроглобулин (ПАМГ-1) синтезируется децидуальной частью плаценты, секретируется в амниотическую

жидкость. Высокое содержание этого белка в амниотической жидкости выявлено в I триместре беременности (180 мг/мл), затем его концентрация постепенно снижается до 4-5 мг/мл в III триместре. ПАМГ-1 уменьшает супрессорный эффект ТБГ на индуцированную ФГА пролиферацию лимфоцитов, таким образом, защищая плод от ингибиторов пролиферации.

ТЖ6 - иммуносупрессивный белок, предотвращающий отторжение плода. Экспрессия ТЖ6 регулируется клеточной активацией и стероидными гормонами. Мембранная форма ТЖ6 включается в апоптоз, растворимая форма - в антипролиферативный эффект на клетки, стимулированные анти-CD3- антителами и аллоантигенами. Растворимая форма этого белка поддерживает иммунную супрессию и толерантность с помощью цитокинподобной активности. ТЖ6 играет значительную иммуномодуляторную роль как в тимусной толерантности, так и в толерантности, индуцированной беременностью. ТЖ6 в норме экспрессируется в матке в течение беременности. Его экспрессия намного больше в децидуальных лимфатических узлах, дренирующих матку во время беременности. Он присутствует в высочайших концентрациях при имплантации и остается на высоких уровнях в течение беременности в окружении матки, включая парааортальные лимфатические узлы. Субпопуляция В-лимфоцитов (CD19+) периферической крови беременных женщин экспрессируют этот белок. CD56+лимфоциты экспрессируют его при привычном невынашивании. Секретируемый связывается с рецепторами на цитотоксических ЕК в месте имплантации и индуцирует апоптоз.

1.5 ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ

В ранние сроки беременности рекрутированные в плаценту моноциты обеспечивают поддержку клеткам трофобласта, продуцируя факторы, способствующие выживанию и функционированию трофобласта [27]. К таким факторам относятся **PPARs** (peroxisome proliferator activated receptors), транскрипционные факторы, активируемые специфическими лигандами. Семейство PPAR состоит из 3 изотипов: α , β и γ , изотипы различаются по тканевому распределению и функции. PPAR- α преимущественно экспрессируется в печени и жировой ткани, играет важную роль в липидном

гомеостазе благодаря апрегуляции экспрессии ферментов, участвующих в окислении/катаболизме жиров [65]. PPAR-b - участвует в метаболизме липидов, выживании клеток, заживлении ран, имплантации эмбриона и развитии центральной нервной системы [66]. Возможно, он также принимает участие в процессах плацентации. PPAR-γ имеет 4 изоформы и участвует в контроле дифференцировки адипоцитов, адипогенезе и дифференцировке макрофагов [65].

Основная роль PPAR-γ в эмбриональном развитии связана с плацентой. У человека уровень циркулирующих активаторов PPAR-γ (жирные кислоты и липидные метаболиты) при физиологической беременности значительно повышен, что заставляет предполагать участие PPAR-γ в регуляции материнских обменных процессов и функции иммунной системы. Более того, у людей, гетерозиготных по мутации PPAR-γ, наблюдаются частичная липидодистрофия, тяжелая инсулиновая резистентность, гипертензия и стеатогепатит, то есть признаки, характерные для классической картины преэклампсии [67]. PPAR-γ экспрессируется преимущественно в трофобласте и необходим не только для дифференцировки трофобласта, но и для его созревания [68]. В 1 триместре белок PPAR-γ экспрессируется в основном в первичном цитотрофобласте и инвазивном экстравиллезном трофобласте, начиная с 7 недели гестации. Во 2 триместре PPAR-γ определяется в колониях заякоренных ворсин и цитотрофобласте, но не в неинвазивном дифференцированном синцитиотрофобласте. В 3 триместре экспрессия определяется в виллезном синцитиотрофобласте, а также в виллезном и экстравиллезном цитотрофобласте [69].

Наступление беременности ассоциировалось с достоверным снижением синтеза PPARγ в плаценте по сравнению с таковым в эндометрии небеременных женщин. При этом стимуляция трофобласта PPARγ приводила к угнетению его инвазии в матрикеле по дозозависимому типу, а блокирование PPARγ, напротив, усиливало инвазию трофобласта [70]. PPARγ является ключевым элементом сигнальных путей, опосредующих поляризацию макрофагов в сторону доминирования M2- и угнетения M1-пула клеток.

При физиологической беременности снижение синтеза PPARγ, с одной стороны, приводит к сохранению необходимого баланса

между М1- и М2-макрофагами, обеспечивая одновременно необходимый уровень противoinфекционной защиты и толерантность материнской иммунной системы к плоду. С другой стороны, низкий уровень продукции PPAR γ в децидуальной оболочке плаценты, по-видимому, необходим для ограничения чрезмерной инвазии трофобласта.

Как известно, инвазия клеток из ворсинчатого трофобласта в материнскую часть плаценты является обязательным условием нормального развития тканей плаценты. Конечным пунктом инвазии клеток трофобласта являются материнские спиральные артерии, модификация которых во время беременности ведет к их стойкому расширению, увеличивая приток крови к ворсинам хориона [71, 72]. НК-клетки доминируют в децидуальной оболочке плаценты именно в тот момент, когда клетки трофобласта инвазируют ее и обнаруживаются, главным образом, вокруг клеток инвазивного трофобласта [73]. Этот феномен позволил выдвинуть предположение о том, что дНК непосредственно участвуют в регуляции инвазии экстравиллезного цитотрофобласта.

В процессе инвазии трофобласта важная роль принадлежит ферментам семейства **матриксных металлопротеиназ** (MMPs) и их тканевым ингибиторам (TIMPs), участвующим в деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), поскольку ЭЦМ является ключевым регуляторным компонентом клеточной физиологии, обеспечивающим среду для миграции клеток, их пролиферации, дифференцировки, заживления, в конечном итоге определяя судьбу клетки [74]. MMPs и их тканевые ингибиторы, действуя в координации, способны определять такие важные биологические процессы, связанные с репродукцией, как контроль репродуктивной функции, развитие плода, ангиогенез, заживление и др. Потеря контроля над системой MMP может вести к интенсивной деградации ЭЦМ и развитию патологических процессов, влияющих на репродукцию.

Изменение цитокинового профиля НК способно усиливать синтез MMPs [75, 76]. При неосложненной беременности в клетках трофобласта после культивирования с децидуальными НК снижалась экспрессия мРНК MMP-9 и TIMP-2. Таким образом, НК ограничивают излишнюю инвазивную активность трофобласта, которая сравнима с таковой у опухолевых клеток [77].

Таким образом, врожденный иммунитет играет ведущую роль в формировании и поддержании иммунологического равновесия в системе мать-плацента-плод (рисунок 9).

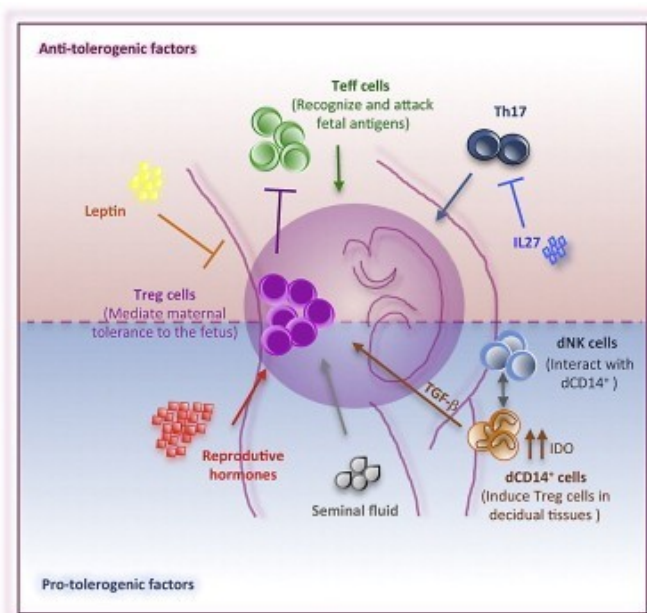


Рисунок 9 – Анти-и протолерогенные факторы

В децидуальной оболочке самыми многочисленными лейкоцитарными популяциями являются дНК, характеризующиеся преобладанием экспрессии ингибирующих рецепторов и продукцией цитокинов, а также децидуальные макрофаги, в определении функциональной активности которых большое значение имеет баланс поляризации в M1 или M2-макрофаги. Особенности функционирования этих клеточных популяций во многом определяют характер течения беременности и развитие тканей плаценты. На уровне развивающейся плаценты в ранние сроки гестации происходит непосредственный контакт клеток материнского врожденного иммунитета и клеток инвазирующего цитотрофобласта плодового происхождения

Клетки врожденного (а) и адаптивного (b) иммунитета оказывают непосредственное влияние на клетки трофобласта, инвазирующего материнскую часть плаценты, так и сам трофобласт способен к регуляции активности NK и макрофагов (рисунок 10).

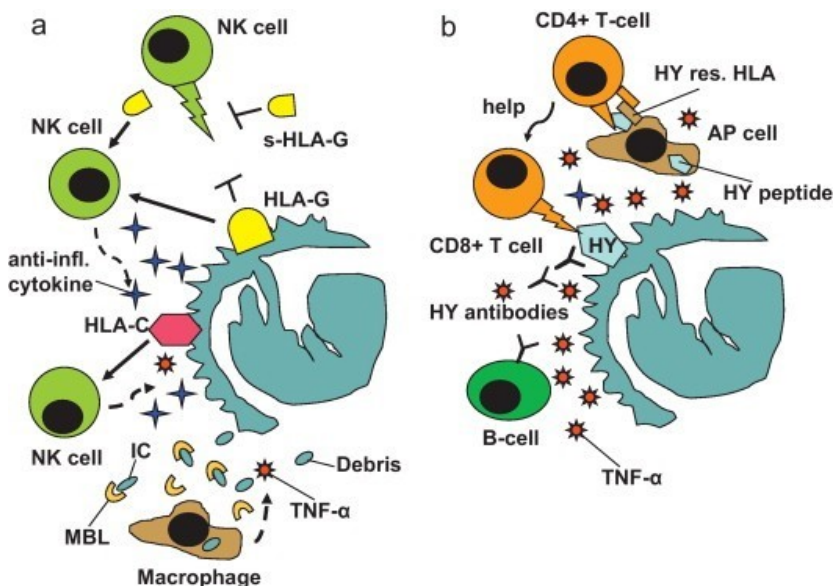


Рисунок 10 – Взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета

В результате этого контакта осуществляется контроль инвазии трофобласта, цитокинового фона и регуляция функциональной активности клеток материнской иммунной системы. Изменение функционирования дНК и макрофагов может приводить к нарушению материнского иммунного ответа на плод и вызывать досрочное прерывание беременности.

1.6 КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Всю микрофлору организма человека принято делит на постоянную (облигатную, резидентную, аутохтонную, индигенную) и временную (факультативную, аллохтонную, транзиторную, слу-

чайную). Согласно современным представлениям, основу нормальной микрофлоры человека составляют облигатные анаэробные бактерии, количество которых достигает 10^{13} - 10^{14} . В последние годы наметилась тенденция изучения показателей нормальной микрофлоры влагалища, ее реакции на воздействие различного «экологического прессинга». Именно микрофлора как тончайший индикатор может уловить изменения и прореагировать на них усилением или угнетением биологических, иммунологических, биохимических факторов защиты. Макроорганизм и его аутофлора в нормальных условиях находятся в состоянии динамического равновесия, сложившегося и закрепившегося в процессе длительного эволюционного развития (рисунок 11).

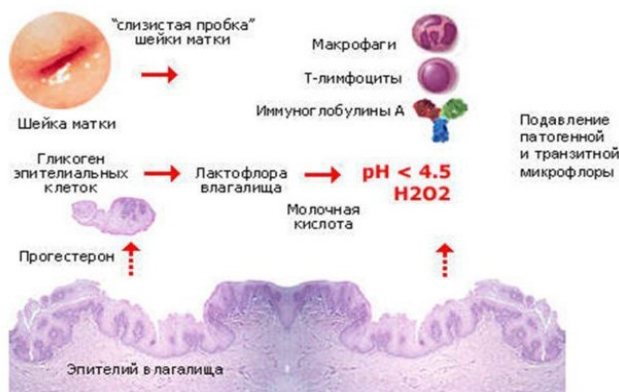


Рисунок 11 – Функции нормальной микрофлоры

Микрофлора играет важную роль в состоянии здоровья человека, как определяющая колонизационную резистентность (КР) макроорганизма [78]. КР – это совокупность механизмов, придающих индивидуальную анатомическую стабильность нормальной микрофлоре и предотвращающих заселение слизистых другими микроорганизмами. КР - интегральный показатель не только функции нормальной микрофлоры, но и врожденных, адаптивных механизмов защиты, таких как эпителий, лизоцим, комплемент, интерферон, макрофаги, нормальные (конституциональные) антитела.

На фоне видового многообразия, ведущее место в вагинальном микроценозе занимают микроаэрофильные лактобактерии, число которых достигает 10^9 КОЭ/мл, составляя 95% состава вагинальной микрофлоры. Колонизируя слизистую влагалища, лактобактерии участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым резистентность вагинального биотопа.

Основным механизмом, обеспечивающим колонизационную резистентность вагинального биотопа, является способность лактобактерий к кислотообразованию. Кроме лактобацилл в состав нормальной вагинальной микрофлоры входят различные микроорганизмы (число их достигает до 200 видов) – это и бактероиды, кандиды, гарнереллы, микоплазмы, стафило-стрептококки и др., но все они представлены в очень малом количестве, не более 10^2 - 10^4 КОЭ/мл и составляют всего 5% вагинального биотопа (рисунок 12).



Рисунок 12 – Видовой состав нормальной микрофлоры

Нарушение КР возможно при массовом внедрении потенциально патогенных бактерий. Протективная роль нормальной микрофлоры связана с ее конкуренцией с патогенной микрофлорой за рецепторы, место прикрепления к поверхности слизистых, за одни и те же питательные вещества [79]. Нормальная микрофлора формирует биопленку на поверхности слизистых, предотвращая адгезию других микроорганизмов. Бактерицидные свойства нормальной микрофлоры в отношении патогенных микроорганизмов связаны с продукцией бактериоцинов. Присутствие нормальной микрофлоры приводит к непрерывной стимуляции иммунной сис-

темы, что позволяет поддерживать постоянный уровень молекул МНС (главного комплекса гистосовместимости) II класса, имеющих принципиальное значение в процессинге, распознавании, презентации чужеродных антигенов, а также сохранять высокий уровень нормальных антител. Микрофлора биоценозов оказывает влияние на иммунокомпетентные клетки, вызывая у них индукцию цитокинов (интерлейкины, фактор некроза опухоли).

В последнее время появились новые данные о характере поведения бактерий. Оказалось, что для многих микробов характерно «социальное» поведение. Оно проявляется способностью к формированию структурированных сообществ бактерий - биологических пленок. Микробные биопленки представляют собой три элемента: микробные клетки, внеклеточный матрикс и интерфазу – поверхность, разделяющая среды с разными свойствами, на которой локализовано это сообщество. В зависимости от того, какой флорой они сформированы, все биопленки делятся на нормальные биопленки, условно-патогенные биопленки и патологические. В составе биопленок микроорганизмы приобретают качественно иные свойства: устойчивость к факторам резистентности хозяина и способность генерировать субпопуляцию «персисторов». Последние сохраняют жизнеспособность в присутствии антибиотиков и при стрессовых воздействиях, после удаления антибактериальных препаратов возобновляют свой рост. Во внутренних слоях биопленки формируются еще более выраженные уровни резистентности: для того, чтобы уничтожить микробы во внутренних слоях биопленки, требуются дозы антибиотика, в десятки и сотни раз превышающие терапевтические концентрации. Вследствие этого инфекция приобретает хроническое течение и плохо поддается лечению. Еще одним признаком социального поведения бактерий является их способность регулировать свою вирулентность. Доказано, что сигналами для продукции бактериями факторов вирулентности служат либо контакт с клетками эпителия хозяина (экспрессия транспортной системы третьего типа: «молекулярная игла», либо воздействие аутоиндукторов систем «quorum sensing»). Чувство кворума – это ощущение сообществом микробов своей самодостаточности для решения вопроса выживания популяции бактерий [80].

1.7 ИММУНОГЕНЕТИКА

1.7.1 Главный комплекс гистосовместимости

Иммуногенетика – раздел иммунологии, посвященный изучению четырех основных проблем:

- генетики гистосовместимости
- генетического контроля структуры Ig, цитокинов и др. молекул

- генетического контроля силы иммунного ответа

- генетики антигенов

Система HLA открыта более, чем 40 лет назад, однако до сих пор остается одной из самых сложных генетических структур в геноме человека.

Иммуногенетику можно считать самостоятельной наукой с момента открытия комплекса тканевой гистосовместимости у мышей (Доссе 1954-60 гг.). Понятие о главном комплексе гистосовместимости MHC (Major Histocompatibility Complex) сформировалось на основе открытия аналогичных систем у животных и человека. У человека MHC получил название HLA (Human Leukocyte Antigens).

HLA – система – это система генов и кодируемых ими антигенов, участвующая в ряде важнейших биологических процессов:

- распознавание «своего» и «чужого» (обеспечение противоопухолевого, противоифекционного, трансплантационного иммунитета и др.)
- обеспечение межклеточных взаимодействий
- генетический контроль иммунного ответа
- генетический контроль активности системы комплемента и др.
- обеспечение предрасположенности к различным заболеваниям (онкологическим, аутоиммунным, аллергическим и др.)

Установлено, что HLA-система участвуют в таких физиологических феноменах, как продукция гормонов, миграция клеток, процессы старения.

Эти важнейшие функции обеспечиваются двумя особенностями HLA-системы: крайне выраженным полиморфизмом,

проявляющимся в том, что она имеет около 700 аллельных вариантов и тем, что HLA-антигены, кодируемые этими аллелями обеспечивают взаимодействие всех клеток организма, включая клетки иммунной системы.

Отдельно взятая молекула антигена гистосовместимости способна связывать ограниченный круг пептидов. Чтобы чужеродные белки не могли избежать иммунологического распознавания, необходимо присутствие на клеточной мембране целого набора антигенов гистосовместимости, включающих в гетерозиготном состоянии по 2 антигена каждого из локусов системы HLA. Полиморфизм классических генов MHC (I и II классов) означает наличие в популяции множества аллелей – вариантов одноименного гена у разных особей. Конкретные варианты MHC закрепляются в эволюции естественным отбором и каждая отдельная особь оказывается приспособленной к регионарным видам и штаммам микроорганизмов, на защиту от которых шел отбор MHC у предков. Нарушение или полное отсутствие какой-либо из функций HLA лежит в основе аутоиммунных, онкологических, иммунодефицитных заболеваний. Гомозиготы по антигенам HLA являются чрезвычайно невыгодным для организма с физиологической точки зрения.

Строение системы HLA

HLA локализуется на коротком плече 6 хромосомы справа от центромеры, между генами, кодирующими гипоксалазу (GLO) и мочевой пепсиноген 5 (Pg5) и занимает расстояние около 2 сантиморган (рисунок 13).

Все гены HLA разделяются на три группы, экспрессирующие охарактеризованные гены, псевдогены и гены с неустановленной функцией.

На сегодняшний день расстояние между условными границами HLA расширено более чем в 2 раза (в 1987 году оценивалось в 2000kb), причем протяженность отдельных его элементов – генных кластеров – колеблется в широких пределах в зависимости от HLA-гаплотипа. Генный комплекс расширился за счет дубликации, что в свою очередь давало определенные преимущества организмам с более полиморфной системой HLA в процессе эволюции.

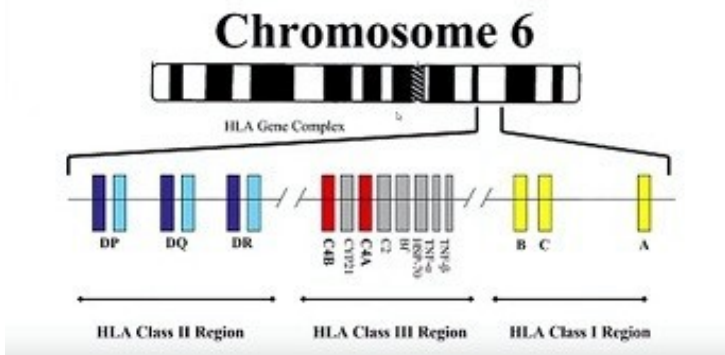


Рисунок 13 – Схема расположения генов HLA

Благодаря развитию молекулярной генетики и молекулярной иммунологии, появилась возможность не только проводить тонкий анализ антигенов HLA, но и изучать сами гены HLA. Прогресс произошел после открытия и внедрения метода ПЦР, позволяющего анализировать ДНК и молекулярный полиморфизм системы в целом. При этом были открыты многие новые аллели классов I, II и III, а общее количество только известных специфичностей HLA классов I и II увеличилось более чем в 10 раз.

Для идентификации аллельных вариантов генов HLA Номенклатурный комитет ВОЗ ввел новую официальную номенклатуру, отличную от таковой, ранее существовавшей для идентификации антигенов HLA. Естественно, что количество аллельных вариантов генов HLA значительно превосходит количество ранее известных соответствующих антигенов HLA.

В пределах системы HLA могут разместиться около 105-106 генов. Гены, кодирующие антигены системы HLA, принято делить на 4 класса:

1 класс - Первоначально были подразделены на 3 локуса, называемые A, B и C. Однако, кроме генов этих локусов в класс I системы HLA включаются еще 18 генов, 11 из которых являются псевдогенами, а 7-ассоциированы с продуктами транскрипции. Здесь существуют также гены E, F, G, H, функция которых не установлена).

2 класс – структуры D области, в которых выделяют сублокусy: HLA- DR, DQ, DP. В этой же зоне находятся и другие гены: например, DN, DO, продукты которых пока не известны.

3 класс - в состав входят гены, C2, C4, пропердиновый фактор BF, кодирующие компоненты комплемента и участвующие в активации C3. В этой же области находятся гены, кодирующие синтез цитокинов ФНО, ферментов, участвующих в образовании гормонов.

4 класс - условно отнесены гены, связь которых с системой HLA еще нуждается в доказательствах.

Гены 1 класса отличаются очень высоким полиморфизмом:

Так для гена A известно 60, для B – 136, а для гена C – 38 аллельных вариантов. Они ответственны за образование тяжелой цепи (α) антигенов 1 класса.

Антигены гистосовместимости I класса HLA-A, B, C присутствуют практически на всех клетках организма, за исключением ранних эмбриональных клеток - нормальных и злокачественных, нет их на эритроцитах и клетках ворсинчатого трофобласта.

В этом заключается высокая биологическая целесообразность: эритроциты – безъядерные клетки и не могут быть инфицированы вирусом, а молекулы 1 класса играют важную роль в распознавании вирусных антигенов. Практически полное отсутствие молекул ГКГС 1 класса на клетках трофобласта предотвращает отторжение плода, несущего чужеродные для матери антигены МНС отца. В наибольшем количестве антигены 1 класса представлены на лимфоцитах, клетках эпителия и эндотелия. На поверхности лимфоцитов их плотность максимальна – примерно 7000 молекул на клетку, что составляет около 1% клеточной поверхности. Экспрессия молекул МНС 1 класса усиливается под влиянием ряда цитокинов, например ИФН.

К первому классу относятся также гены HLA-E, -F, -G. Антигены, кодируемые генами локуса E экспрессируются на поющих (зрелых) периферических Т-лимфоцитах и клетках карциномы человека.

Антигены, кодируемые локусом HLA-G, экспрессированы на клетках линии хориокарциномы, при хроническом цитотрофобластозе. Их физиологическая функция связана с репродукцией.

Известно 14 аллельных вариантов HLA-G. Они относятся к псевдогенам.

Продукты локуса HLA-G, а также локуса HLA-E участвуют в регуляции активности НК, которые являются одним из важнейших участников перестройки иммунной системы при беременности и определяют ее течение - физиологическое или патологическое.

При нормально протекающей беременности на клетках трофобласта экспрессируются антигены HLA-G (отсутствуют в организме вне беременности), подавляющие активности НК.

Недостаточность экспрессии HLA-G на трофобласте является пусковым механизмом для развития патологических состояний. Иммунизация лимфоцитарной взвесью приводит к повышению экспрессии на трофобласте антигенов HLA-G и обеспечивает благоприятный терапевтический эффект. Антигены HLA-G контролируют процесс васкуляризации плаценты и оказывают прямое супрессивное действие на функциональную активность Т-лимфоцитов CD4 и CD8. Активность HLA-E направлена на регуляцию цитотоксичности не НК, а Т-лимфоцитов.

В биохимическом отношении HLA-антигены 1-го класса представляют собой димер, образованный α и β - цепями. Цепь α - продукт генов A, B или C состоит из трех внеклеточных доменов α_1 , α_2 , α_3 , трансмембранного и цитоплазматического участков. С доменом α_3 нековалентно связана β -цепь, представленная β_2 - микроглобулином, который не кодируется ГКГС. Полиморфизм связан с α -цепями.

Биологическая функция генов и антигенов 1-го класса заключается в обеспечении взаимодействия всех клеток организма, а не только иммунной системы:

➤ АГ МНС 1 класса являются маркерами «своего», т.е. клетки, несущие эти молекулы, в норме не лизируются собственными ЦТЛ, т.к. в процессе эмбриогенеза аутореактивные Т-киллеры, способные распознавать антигены 1 класса на собственных клетках, гибнут или супрессируются.

➤ антигены МНС 1 класса могут выступать в качестве рецепторов для чужеродных антигенов (важно в аспекте эффекта двойного распознавания аг).

➤ в процессе иммунного ответа антигенам 1-го класса принадлежит ведущая роль во взаимодействии между клеткой-эффектором (Т киллеры) и клеткой-«мишенью».

Генам 2 -го класса также присущ высокий полиморфизм. Показано, что гены МНС 2 класса ответственны за синтез α и β - цепей антигенов данного класса, причем высокий полиморфизм последних обеспечивается именно β - цепями. К примеру, ген β - цепи HLA-DR существует в 137 аллельных формах, а ген α - цепи – в 2.

Помимо хорошо изученных генов HLA класса II, в регионе HLA-D обнаружены новые гены HLA, среди них в первую очередь необходимо остановиться на генах HLA-DOB, HLA-DNA и, особенно HLA-DM (-DMA и – DMB), -LMP и –TAP. Три последних локуса обеспечивают такую важнейшую функцию, как процессинг и экспрессию антигенов HLA на поверхности клеток. Продукты локуса LMP (гены – LMP2, - LMP7), активируемые ИИФУ, включаются первыми в систему процессинга антигенов эндогенного происхождения (собственные измененные и даже неизмененные антигены). Аббревиатура LMP происходит от Large Multifunctional Protease.

TAP1и TAP 2 участвуют в окончательной сборке молекул антигенов класса I и в представлении эндогенных пептидов. С нарушением антигенпредставляющей функции антигенов TAP связана предрасположенность к развитию ИЗСД.

При синдроме Луи-Бар нарушение экспрессии антигенов HLA класса I, связано с гомозиготным состоянием аллелей гена – TAP2.

С нарушениями функций LMP, TAP может быть связано развитие онкологических заболеваний.

Гены HLA класса III располагаются между генами HLA классов I и II. До последнего времени этот регион, по сравнению с генами класса I и II, был изучен сравнительно мало. Значительная физиологическая роль генов HLA класса III определяется целым рядом выполняемых ими важнейших биологических функций.

Ген CYP21. Основная его функция – контроль активности фермента цитохрома P450. «Нормально» функцию ферментов кодирует ген CYP21, в то время как CYP21A является псевдогеном.

Гены локуса С4 (С4А и С4В) кодируют 4 компонента комплемента. Продукт этого локуса – сывороточный белок С4. Наличие «нулевого аллеля» в гаплотипе ассоциировано с предрасположенностью к системной красной волчанке и другим аутоиммунным патологиям. Непосредственно к гену С4В примыкает блок генов G1-13. Ген Vf, продукт которого фактор В является компонентом альтернативного пути активации комплемента. Ген В (Vf) функционирует совместно с геном С2 и участвуют в «запуске» активации каскада комплемента. Дефицит компонента С2 является наиболее частой формой недостаточности системы комплемента у человека (частота отсутствия компонента С2 в гомозиготе составляет 1:10000). Следует отметить, что дефицит фактора С2 обнаружен у 40% больных SLE. Отсутствие компонента С2 связано не с делецией участка ДНК, а с нарушением транскрипции мРНК. Локус генов теплового шока кодирует идентичные белковые продукты, которые экспрессируются в клетках при тепловом шоке - при температуре 42°С.

Геном HLA класса III является локус TNF - TNF α и TNF β .

В состав системы HLA включены два новых неклассических HLA гена, кодирующих молекулы CD1a, CD1b и CD1c, участвующих в регуляции врожденного иммунитета.

Генетический контроль качества иммунного ответа – эта функция является «вторичной» и реализуется только в том случае, если организм человека генетически способен отвечать на данный агент.

Экстремальный аллельный полиморфизм системы HLA является мощным механизмом варибельности и естественного отбора человека как вида и позволяет ему противостоять постоянно эволюционирующему множеству патогенов.

Одной из важнейших физиологических функций системы HLA является участие этой системы в процессе репродукции человека. Репродуктивный этап жизнедеятельности млекопитающих, в том числе человека, является одним из наиболее ярких примеров того, как главный комплекс гистосовместимости обеспечивает генетическое разнообразие животного мира. Мыши, крысы и ряд других животных распознают своих сексуальных партнеров из сородичей и «осуществляют» выбор между ними с

помощью молекул класса I, которые переносят пахучие вещества (одоранты) в мочу животных. Улавливание молекул, аналогичных собственным антигенам HLA, служит табу для сексуального контакта между животными. Инбридинг резко возрастает в «замкнутых» популяциях, какими до последнего времени являлись малые этнические группы населения, проживающие в труднодоступных районах. Благодаря накоплению генов и появлению их в гомозиготном состоянии среди представителей различных королевских домов зачастую отмечалось увеличение числа наследственных заболеваний и уродств.

Мнение о том, что обоняние человека не дает возможность оценить совместимость по HLA с предполагаемым партнером по браку была пересмотрена, но в определенных случаях браки заключаются между мужчиной и женщиной частично, а иногда и полностью HLA-идентичными.

При заключении брака партнерами принимаются во внимание многие социальные, материальные и психологические факторы, комплекс которых может иметь для будущей семьи решающее значение.

На следующем уровне преимущество имеют сперматозоиды, несущие иной HLA-генотип, нежели яйцеклетка.

Следующий уровень – повторные выкидыши у HLA-совместимых пар. В этих же случаях наступают гестозы. И не реализуются иммунологические механизмы, участвующие в физиологическом родоразрешении.

Современная иммунология научилась решать эти проблемы в репродукции.

Однако ценой этого решения является появление HLA-гомозиготного потомства. Полная HLA совместимость супругов теоретически ничтожна, из-за крайне высокой степени полиморфизма системы HLA, средняя вероятность полной HLA идентичности двух произвольно взятых людей приближается к 1:1000000. Однако, на практике вероятность негативного проявления HLA совместимости значительно выше.

Имеет значение не только полная совместимость, но и частичная, наибольшую отрицательную роль может играть совместимость по специфичностям гена HLA-DRB1. В большинстве популяций мира совместимость по специфичностям гена HLA-DRB1

встречается приблизительно на 2 порядка чаще, чем полная HLA совместимость.

Даже в больших популяционных группах имеется значительное количество людей, в генотипе которых отдельные или группы генов HLA находятся в гомозиготном состоянии. Для человека, в отличие от животных, вероятность идентичности супругов хотя бы по части HLA антигенов достаточно высока. Следствием этого является HLA-совместимость супругов в репродукции.

Неблагоприятная роль совместимости матери и плода по антигенам HLA проявляется при привычном невынашивании беременности, перенесенной беременности. Многие из женщин в новых браках имеют нормальную беременность.

При физиологически протекающей беременности более чем в половине случаев муж и жена были полностью HLA-несовместимыми. Процент HLA совместимых пар по антигенам класса I - около 2% при полном отсутствии совместимых пар по антигенам HLA класса II.

В группе женщин с привычной невынашиванием только в 26% муж и жена оказались несовместимыми по антигенам HLA класса I, в то время как в более чем половине случаев они оказались совместимы по антигенам HLA класса II. Антигены 2 класса определяют в основном на поверхности АПК (дендритных, макрофагах, В-лимфоцитах), а также на активированных Т-лимфоцитах, эндотелиальных, эпителиальных, тучных и др. клетках. Экспрессия молекул МНС 2 класса усиливается под действием гамма-ИФН и подавляется ПГЕ₂.

Строение молекул 2 класса сходно со строением молекул 1 класса.

Молекула 2 класса представляет собой гетеродимер, состоящий из двух нековалентно связанных цепей α и β , каждая из которых включает 2 домена α 1 и α 2 и β 1 и β 2. Обе цепи, как уже говорилось, кодируются разными генами. В каждой цепи различают внеклеточную часть, трансмембранную и цитоплазматическую. Эти черты строения сходны со структурными особенностями Ig, что дает основание говорить об общности эволюционного генеза Ig и антигенов HLA, при этом распознавательная функция антигенов HLA, считается эволюционно более древней, чем распознавание с помощью антител.

Основная биологическая функция генов и антигенов 2-го класса заключается в обеспечении взаимодействия иммунокомпетентных клеток:

- опосредуют кооперацию Т- и В-лимфоцитов и макрофагов в процессе синтеза антител. Однако, в иммунном ответе прослеживается тесная взаимосвязь антигенов 1-го и 2-го классов.

- имеют решающее значение в реакциях трансплантационного иммунитета.

- с ними связана супрессия гуморального и клеточного иммунитета

- с антигенами 2 класса связаны гены, контролирующие силу иммунного ответа Ir (Immune response).

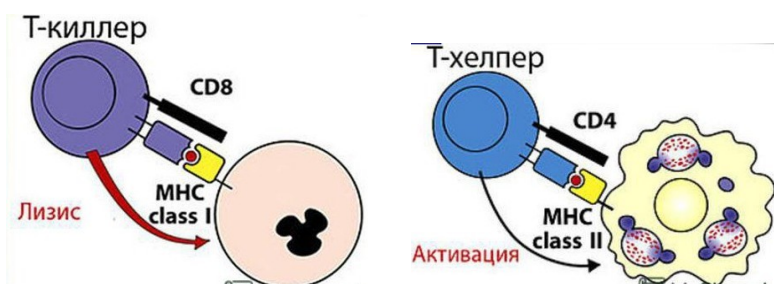


Рисунок 14 – Молекулы HLA 1 и 2 класса.

Антигены HLA 1 класса представлены на всех клетках, тканях и органах, поэтому основная их функция – представление антигенов CD8⁺ лимфоцитам (слева), антигены HLA 2 класса представлены на макрофагах, В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах, поэтому основная их функция – представление антигенов CD4⁺ лимфоцитам (справа).

Связь заболеваний с различными HLA-аллелями или гаплотипами (набор сцепленных генов 1 гаплоидной хромосомы). - это один из важнейших разделов иммуногенетики Сцеплением генов Ir и HLA обусловлены случаи ассоциации разнообразных проявлений иммунопатологии с определенными HLA-гаплотипами. Уникальным в этом отношении оказался анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), связанный с HLA-B27 с показателем относительного риска около 100.

1.7.2 Гены иммунного ответа и других звеньев гомеостаза

Святова Г.С., Березина Г.М., Муртазалиева А.В.

Данное исследование выполнено в рамках выполнения научно-технической программы Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (ИРН OR12165486).

Полногеномные ассоциативные исследования (Genome-wide association studies - GWAS) основаны на генотипировании всего генома для выявления полиморфизмов, связанных с заболеванием. Проведен анализ информационных баз, отражающих современные достижения в изучении полиморфизмов мультифакторных патологий, ассоциированных с развитием острого нарушения кровообращения при беременности.

Гены коагуляции и фибринолиза: F5 (rs6025), F2 (rs1799963), F7 (rs604), SERPINE1 (rs179988), ITGA2 (rs1126643), THBD (rs1042580)

Большое количество функциональных полиморфизмов генов факторов коагуляции и фибринолиза вызывают значительный или незначительный риск тромбоза [81, 82].

Известно, что *F5 Leiden F5 (Coagulation factor V, rs6025)* является наиболее важным наследственным фактором, ассоциированным с тромбозом, в европейских популяциях: гетерозиготы демонстрируют в 10 раз больший относительный риск развития венозного тромбоза [83]. Показано, что *F5 Leiden* ответственен за 20–25% изолированных тромботических событий и за 40–45% случаев семейной тромбофилии и внутриутробной гибели плода [84]. Частота Лейденской мутации широко варьирует от 1 до 9% в европейских популяциях, но практически отсутствует в неевропейских популяциях [83]. Гетерозиготное носительство минорного аллеля А (rs6025) полиморфизма в гене FV обнаруживается в общей популяции в европейских странах от 1 до 15%, наиболее часто в популяциях Швеции, Дании и Европы, более редко от 0 до 4,5% - в азиатских странах и крайне редко встречаются в африканских странах [85]. Случаи гомозиготного носительства лейденской мутации (измененный ген на обеих первых хромосомах) в популяции встречаются крайне редко.

Ген *F2 (Coagulation factor II, thrombin, rs1799963)* представляет

собой гликопротеин плазмы, который факторами коагуляции FXa и FVa активируется до тромбина. Мутация G20210A связана с повышенным уровнем протромбина в плазме, что повышает риск развития венозного тромбоза у гетерозиготных носителей в четыре раза [81, 86-88]. По данным Poort S.R. et al (1996), мутация «протромбин 20210G/A» гораздо чаще встречалась у лиц с эпизодом венозных тромбозов, чем у их здоровых родственников, и являлась значимым фактором риска развития заболевания, независимо от других изученных аномалий системы гемостаза (дефицита протеинов C, S и антитромбина, АПС-резистентности, наличия антифосфолипидных антител) [89].

Ряд исследований показали, что гетерозиготное носительство мутации G20210A связано, с увеличением выработки тромбина и последующей гиперкоагуляции во время беременности, что приводит к повышению артериального давления и нарушению функции почек, характерных для преэклампсии (ПЭ) и ее осложнений [90, 91].

Тканевой фактор представляет собой трансмембранный гликопротеин с внеклеточным лиганд-связывающим доменом, который взаимодействует с фактором свертывания крови F7 (*Coagulation factor VII, rs604*), как в его неактивной, так и в активной форме (FVII/FVIIa) [92]. Когда экспрессирующие клетки тканевого фактора в экстравакулярных участках вступают в контакт с плазмой, на поверхности клетки образуется комплекс тканевого фактора с циркулирующим FVII, который дополнительно активируется до FVIIa посредством ограниченного протеолиза, продуцируя активированный фактор свертывания крови X (FXa) и тромбин, приводя к коагуляции. Функция тканевого фактора поддерживается с помощью ингибитора пути тканевого фактора, ингибитора протеазы, высвобождаемого из эндотелия [92]. По данным литературы подтверждена ассоциация носительства функционального аллеля G полиморфизма rs6046 гена FVII с развитием ПЭ и инсультов [90, 91, 93].

В ряде исследований показано, что полиморфизм rs1799889 в гене *SERPINE1 (Serpin family E member 1)* (известный как ингибитор активатора пламиногена-1, PAI-1), связанный с фибринолизом, имеет достоверную ассоциацию с повышенным риском венозного тромбоза [94, 95].

Роль полиморфизмов в генах, кодирующих факторы адгезии

тромбоцитов, в отношении риска развития тромботических заболеваний, все еще остается достаточно неопределенной, хотя предполагается их незначительный генетический вклад. Среди наиболее многообещающих полиморфизмов, возможно связанных с риском развития цереброваскулярных заболеваний и ОНМК, по-видимому, является полиморфизм в гене *ITGA2* (*Integrin subunit alpha 2*, *rs1126643*), который кодирует интегрин A2, также известный как тромбоцитарный гликопротеин Ia. [96]. Данный рецептор обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, в результате чего происходит агрегация тромбоцитов и образование тромба. При полиморфизме этого гена тромбоциты приобретают повышенную склонность к агрегации, поэтому его носители имеют повышенный риск тромбоза мозговых сосудов и развития инсульта [97].

Полиморфизм *rs1042580* гена тромбомодулина *THBD* (*Thrombomodulin*) приводит к более низкому уровню экспрессии гена и снижению продукции белка тромбомодулина. Предполагается, что ассоциация данного полиморфизма с развитием тромбоза в европейских популяциях, по-видимому, незначительна. В популяциях Восточной Азии в связи с более высокой популяционной частотой *rs1042580* полиморфизма его генетический вклад в тромбозы и ОНМК может быть значительно выше [98].

Гены ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции: PGF (rs12411), FLT1 (rs476961), KDR (rs2071559), ACE (rs4340).

Показано, что одним из основных пусковых механизмов патогенеза ишемической болезни мозга является нарушение функциональных свойств эндотелия, что в дальнейшем приводит к изменению тонуса сосудистой стенки и дальнейшему развитию и прогрессированию патологического процесса.

У женщин с ПЭ могут присутствовать повышенные антиангиогенные факторы плаценты, которые разрушают эндотелий матери, что может привести к клиническим признакам ПЭ [99]. Поэтому недавние исследования были сосредоточены на связи между гестационными сосудистыми заболеваниями и полиморфизмами в генах, связанных с ангиогенезом и вазоконстрикцией, таких, как, фактор роста плаценты PGF и рецептор фактора роста *FLT1* [100, 101].

Известно, что *PGF* (*Placental growth factor*, *rs12411*) отвечает за плацентацию и играет важную роль в регуляции развития со-

судов, роста и дифференцировки трофобластов, и считается, что он играет роль антигена [102]. Следовательно, PGF необходим для стимуляции роста, миграции и деления эндотелиальных клеток и играет основную роль в патологическом ангиогенезе, в том числе при раке и ишемии тканей, при здоровой беременности уровень PGF в сыворотке значительно повышается, в плаценте он экспрессируется в гигантских клетках трофобласта и децидуальных клетках-киллерах [103, 104].

Показано, что по сравнению с нормотензивными беременностями, при риске возникновения ПЭ уровень FLT1 в кровотоке повышается, а свободный PGF снижается [104]. Снижение уровня PGF в сыворотке крови в первом триместре беременности вызывает ангиогенез дисбаланса плаценты, что в последующем приводит к ПЭ во втором или третьем триместре [105]. Проведенное исследование Sorice R et al. (2012) у 1812 европейских пациенток с ПЭ, показало значимую ассоциацию четырех распространенных полиморфизмов rs12411, rs1464547123, rs1399853427 и rs1312670436 гена PGF с развитием ПЭ [106].

Важнейшим фактором ангиогенеза является *FLT1 (Fms related receptor tyrosine kinase 1, rs476961)* - рецептор фактора роста. Локус FLT1, по-видимому, является вероятным кандидатом на ген с первичной причинной ролью в этиологии ПЭ [107]. Результаты исследования общегеномной ассоциации (GWAS) показали, что вариация в этом локусе достоверно связана с риском ПЭ [108, 109]. Этот ген производит белковый продукт, который экспрессируется плацентой и влияет на физиологию материнского кровообращения. Полиморфный транскрипт этого гена (FLT1) связывается с VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и PGF (фактор роста плаценты), препятствует связыванию этих белков с внутренней поверхностью сосудов, что приводит к повреждению эндотелия, вазоконстрикции и повышению АД в материнском кровообращении [110].

Особого внимания заслуживают исследования гена *KDR (Kinase insert domain receptor, rs2071559)*, который кодирует рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и опосредует рост, развитие и выживание эндотелия и играют важную роль в фетальном и плацентарном ангиогенезе, секретируются из различных клеток, таких как эндометрий, плацента, а также эндотелий гладких мышц сосудов [111].

Nagy B et.al. (2008) выполнил исследование, чтобы определить возможные ассоциации трех полиморфизмов гена KDR с ПЭ [112].

Ген *ACE* (*Angiotensin I converting enzyme*), полиморфизм rs4340 ассоциирован с повышенным уровнем АСЕ в плазме крови и развитием целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и инсультов [113].

Гены иммунного ответа: TLR4 (rs4986790), PLEKHA1 (rs2281673), PLEKHG1 (rs9478812).

TLRs рецепторы (*TLR4, Toll like receptor 4, rs4986790*) являются центральными компонентами врожденной иммунной системы [114]. Аллельные варианты врожденной иммунной системы, варианты toll-подобного рецептора-4 (TLR-4) и гена NOD2 (регулятор апоптоза), были исследованы van Rijn et al. (2008) у 344 женщин с ПЭ с ранним началом, у 177 из которых развился синдром HELLP; 113 женщин с неосложненной беременностью вошли в контрольную группу [115]. Наибольшая частота носительства неблагоприятного rs4986790 полиморфизма гена TLR-4 наблюдалась у женщин с синдромом HELLP (OR-4,1), при этом высокий уровень TLR-4 и NOD2 отмечен в 6,9 раза чаще у женщин с ранним началом ПЭ, чем у здоровых беременных женщин (OR - 6,9).

Проведен ряд GWAS метаанализов в результате которых был идентифицирован ген *PLEKHA1 (Pleckstrin homology domain containing A1, rs2281673)* и получены данные о повышении риска ишемического инсульта. [116] и ПЭ [117] при носительстве неблагоприятного аллеля, а также выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма в плейотропном гене *PLEKHG1 (Pleckstrin homology and rhogef domain containing G1, rs9478812)* с развитием тяжело протекающей ранней ПЭ (OR 1,40) [118-119].

Ряд полиморфизмов в гене PLEKHG1 были связаны с повышением АД, как систолического, так и диастолического, что по результатам многоэтнического GWAS анализа [119] предполагает важную роль гена в регуляции АД. Фенотипы и молекулярные процессы, связанные с геном PLEKHG1, предполагают множество потенциальных механизмов, предрасполагающих к развитию ПЭ. В качестве кандидатного гена ПЭ рассматривается rs9478812 полиморфизм, изменяющий сайты связывания факторов транскрипции, GATA и HLF (геликазоподобный фактор транскрипции).

Гены липидного обмена: APOE (rs7412), FTO (rs1421085), LPL (rs285).

Аномальные липидные профили, связанные с перекисным окислением липидов, вызванным окислительным стрессом, являются важнейшими этиологическими факторами развития ПЭ. Липопротеинлипаза (LPL), аполипопротеин Е (АpoЕ), ген ожирения (FTO) являются основными регуляторами липидного обмена, широко экспрессируемыми в плаценте, что объясняет их генетический вклад в развитие ПЭ и ее осложнений [120, 121].

Аполипопротеин Е *APOE (Apolipoprotein E, rs7412)*, является геном, участвующим в транспорте и метаболизме липидов, и высоко экспрессируется в центральной нервной системе [120]. Ген ApoE имеет три аллеля, ε2, ε3 и ε4, что дает шесть возможных генотипов. В большинстве европейских популяций аллель ε3 является наиболее распространенным, встречаясь более чем в 75% хромосом, аллели ε2 и ε4 имеют частоту 8% и 15%, соответственно, в белых популяциях, аллель ε4 связывается преимущественно с богатыми триглицеридами липопротеинами низкой и очень низкой плотности, в то время как другие изоформы имеют более высокое сродство к липопротеинам высокой плотности [121].

Проведенный в США метаанализ 13124 носителей неблагоприятного аллеля APOE ε4 показал повышение риска внутримозгового кровоизлияния в лобной доле у белых людей (OR 1,51; 95% CI 1,23-1,85; P <0,001) и латиноамериканцев (OR, 1,14; 95% CI, 1,03-1,28; P = 0,01) [122].

В исследовании GWAS выявлена значимая ассоциация полиморфизма гена *FTO (alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase, rs1421085)* с ПЭ (OR=1,11), с повышением АД, с повышенным индексом массы тела (ИМТ), ожирением и рядом других признаков, включая сахарный диабет 2 типа [123].

LPL (Lipoprotein lipase, rs285) является важным ферментом в метаболизме липопротеинов. Активность LPL важна для регуляции уровней триглицеридов в плазме крови, любой дефицит активности LPL приводит к нарушениям липидного обмена, таким как гиперлипидемия и атеросклероз, которые являются основными факторами риска инфаркта миокарда и инсульта. Генетический вклад полиморфизмов в гене LPL в развитие инсультов по данным метаанализа показал, что носительство минорного аллеля

C rs285 полиморфизма является протективным генетическим маркером риска развития ОНМК при ПЭ в различных популяциях [124].

Гены, GWAS ассоциированные с ПЭ в казахской популяции: MECOM (rs419076), SH2B3 (rs3184504), ZNF831 (rs259983, rs6015450), ATP2B1 (rs1458038).

Крупномасштабное GWAS исследование ПЭ было проведено по проекту «Генетические исследования преэклампсии в популяциях Центральной Азии и Европы» (InterPregGen) в рамках 7 рамочной программы Европейской Комиссии в казахской популяции. В исследовании InterPregGen была оценена связь 11 796 347 вариантов последовательностей с ПЭ в комбинированном метаанализе 7 219 случаев заболевания в Европе, 155 660 случаев контроля и 2296 случаев в Центральной Азии, 2 059 случаев контроля [125].

Проведенный геномный анализ показал значимую ассоциацию с ПЭ rs1421085 полиморфизма в гене FTO ($P=1,2 \times 10^{-9}$, OR=1,11, 95% ДИ: 1,07-1,15), полиморфизма rs259983 в гене ZNF831 ($P=2,9 \times 10^{-10}$, OR = 1,17, 95% CI: 1,11-1,23). Оба полиморфизма, которые были определены [60] как имеющие значительную для всего генома ассоциацию с ПЭ через материнский геном, ассоциируют с артериальным давлением (АД) в крупных мета-анализах [126,127]. Сравнительный анализ многоэтнических выборок не обнаружил неоднородности в оценочной величине эффекта между европейскими и центрально-азиатскими данными для любого из ассоциированных с ПЭ полиморфизмов.

1.8 Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при физиологической беременности

Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови беременных (III триместр), рожениц, родильниц и пуповинной крови новорожденных, родившихся при естественных родах с физиологически протекающей беременностью в сроке 38-41 недель представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Субпопуляционный профиль лимфоцитов периферической крови женщин с физиологически протекающей беременностью (III триместр), здоровых рожениц, здоровых родильниц

Показатель	Группы женщин		
	Беременные (а) (n=30)	Роженицы (b) (n=30)	Родильницы (с) (n=30)
Лимфоциты×10 ⁹ /л	1,84±0,05	1,80±0,05	2,00±0,03**
CD3+	%	60,91±0,46	65,3±0,20*
	×10 ⁹ /л	1,12±0,02	1,17±0,03
CD3+CD4+	%	40,01±0,46	43,17±0,24*
	×10 ⁹ /л	0,45±0,01	0,51±0,02*
CD3+CD8+	%	26,34±0,063	27,2±0,40
	×10 ⁹ /л	0,30±0,01	0,32±0,01
CD3+C16+	%	10,36±0,19	11,3±0,02*
	×10 ⁹ /л	0,12±0,002	0,13±0,04
CD3+CD56+	%	5,79±0,030	8,25±0,16*
	×10 ⁹ /л	0,06±0,003	0,10±0,01
CD19+	%	13,08±0,49	13,9±0,31
	×10 ⁹ /л	0,24±0,01	0,25±0,03
CD3+HLA-DR+	%	10,76±0,20	11,38±0,21*
	×10 ⁹ /л	0,12±0,002	0,13±0,02
CD25+	%	8,0±0,12	7,74±0,11
	×10 ⁹ /л	0,09±0,004	0,091±0,003
CD95+	%	7,21±0,03	7,51±0,02*
	×10 ⁹ /л	0,081±0,004	0,087±0,001
ИРИ		1,52±0,30	1,59±0,15
CD95+/CD25+		0,90±0,01	0,97±0,02*
Примечание: * - p< 0,05 (между а и b); ** - p< 0,05 (между b и с)			

Содержание абсолютного количества лимфоцитов в перифе-

рической крови родильниц было достоверно больше, нежели в группе рожениц и родильниц ($p < 0,05$). Количество CD3+ Т-лимфоцитов нарастало в группе рожениц и родильниц в сравнении с группой беременных III триместра (% и абс. значение, $p < 0,05$).

Иммунорегуляторные CD3+CD4+ хелперно-индукторные Т-клетки также были увеличены в группе родильниц (% и абс. значение) по сравнению с группой беременных III триместра и рожениц ($p < 0,05$). Цитотоксические CD3+, CD8+ лимфоциты были в группе родильниц больше, нежели в других сравниваемых группах ($p < 0,05$).

Натуральные киллеры CD16+ фенотипа были увеличены в группе рожениц и родильниц в сравнении с беременными III триместра как в %, так и в абсолютном значениях, а CD56+ фенотипа увеличены в группе рожениц в сравнении с беременными III триместра (%) и далее снижались в группе родильниц (% и абс. значение). Количество В-лимфоцитов достоверно снижалось в группе родильниц в сравнении с аналогичными данными, полученными в группе беременных III триместра и рожениц (% и абс.).

Активированные по HLA-DR+ антигену Т-клетки имели повышенный уровень в группе рожениц (%) в сравнении с беременными III триместра и далее снижались в группе родильниц в сравнении с данными, выявленными в группе рожениц (% , $p < 0,05$). По маркеру ранней активации CD25+ изменения касались только группы родильниц, где количество клеток было достоверно меньше, нежели у беременных III триместра и группы рожениц (% , $p < 0,05$). В абсолютных цифрах эти изменения не обнаружены.

По маркеру поздней активации клеток CD95+ в группе рожениц уровень клеток был достоверно выше, нежели в группе беременных III триместра, а затем снижлся в группе родильниц (% и абс. значение, $p < 0,05$).

ИРИ во всех группах женщин был в пределах одинаковых значений. Индекс апоптоза, указывающий на готовность клеток к гибели, был выше в группе рожениц по сравнению с данными, полученными в группе беременных III триместра (%), и достоверно снижен в группе родильниц (% и абс. значение, $p < 0,05$).

В таблице 2 приведены нормативные показатели субпопуляций лимфоцитов пуповинной крови новорожденных.

Таблица 2 - Субпопуляционный профиль лимфоцитов пуповинной крови (новорожденных) от женщин с физиологически протекающей беременностью

№	Показатель	пуповинная кровь новорожденных (%)
1	CD3+CD19-	45,27±1,07
2	CD4+CD8-	34,19±0,87
3	CD8+CD4-	24,58±0,80
4	CD16+	8,73±0,31
5	CD3+ CD56+	3,87±0,23
6	CD3+HLA DR+	5,49±0,72
7	CD19+ CD3-	8,37±0,27
8	CD25+	0,64±0,03
9	CD95+	1,15±0,02
10	CD95+/CD25+	1,47±0,008
11	ИРИ	1,44±0,04

Изучение локализации активационных маркеров CD25+, CD95+ на CD4+, CD8+, CD16+ клетках позволило выявить увеличение локализации CD25+ маркера на CD8+ в группе рожениц и родильниц в сравнении с беременными III триместра (таблица 3).

Таблица 3 - Локализация активационных маркеров CD25+, CD95+ на CD4+, CD8+, CD16+ лимфоцитах периферической крови женщин с физиологически протекающей беременностью

№	Показатель	Группы женщин (контроль)		
		Беременные (a) (n=30)	Роженицы (b) (n=30)	Родильницы (c) (n=30)
1	CD4+CD25+	0,66±0,05	0,64±0,01	0,68±0,01
2	CD8+CD25+	1,15±0,02	1,20±0,01*	1,22±0,02*
3	CD16+CD25+	0,76±0,01	0,81±0,02*	0,80±0,02
4	CD4+CD95+	13,95±0,46	14,91±0,17	14,0±0,03
5	CD8+CD95+	12,66±0,28	13,4±0,22*	12,90±0,10**
6	CD16+CD95+	8,82±0,16	9,2±0,15	7,94±0,04**

Примечание: * - p< 0,05 (между a и b); ** - p< 0,05 (между b и c);

Локализация CD25+ на CD4+ лимфоцитах во всех группах женщин была одинаковой. То есть, иммунорегуляторные клетки были функционально активны только в отношении супрессорно-цитотоксических CD8+ лимфоцитов в родах у рожениц и после родов у родильниц.

Локализация активационного маркера CD25+ на CD16+

клетках была несколько увеличенной только в группе рожениц в сравнении с беременными III триместра ($p < 0,05$), указывая на усиление функциональной активности натуральных киллеров CD16+ фенотипа. Маркер поздней активации клеток CD95+ практически был одинаковым во всех исследуемых группах женщин на CD4+ лимфоцитах, увеличен в группе рожениц в сравнении с данными, полученными в группе беременных III триместра и родильниц на CD8+ лимфоцитах и снижен на CD16+ клетках в группе родильниц в сравнении с данными, полученными у беременных III триместра и рожениц ($p < 0,05$). То есть, число CD8+ клеток, готовых к апоптозу, было увеличено у женщин в родах и снижено на натуральных киллерах CD16+ фенотипа после их окончания (в группе родильниц). Полученные данные означают, что функции клеток, определяемые по маркерам ранней CD25+ и поздней CD95+ активации на клетках меняются. Зависит это от различных периодов беременности, где каждая субпопуляция лимфоцитов выполняет определенную роль.

В таблице 4 приведены контрольные показатели локализации маркеров ранней CD25+ и поздней активации CD95+ на CD4+, CD8+, CD16+ лимфоцитах пуповинной крови новорожденных.

Таблица 4 - Локализация активационных маркеров CD25+, CD95+ на CD4+, CD8+, CD16+ лимфоцитах пуповинной крови (новорожденных) от женщин с физиологически протекающей беременностью

№	Показатель	Пуповинная кровь (контроль) %
1	CD4+CD25+	10,55±0,20
2	CD8+CD25+	8,71±0,06
3	CD16+CD25+	6,49±0,34
4	CD4+CD95+	12,28±0,35
5	CD8+CD95+	10,48±0,17
6	CD16+CD95+	7,53±0,31

Таким образом, исследование количества и функциональных свойств лимфоцитов периферической крови здоровых беременных III триместра, здоровых рожениц и родильниц, а также пуповинной крови здоровых новорожденных определило нормативные показатели фенотипа лимфоцитов, их функциональных свойств, которые могут рассматриваться в качестве контроля.

Список литературы к главе 1

1. Полевщиков А.В. Методологические аспекты современной иммунологии // Биомедицинский журнал Medline.ru
2. Снимщикова И.А. Курс лекций по общей иммунологии. – Орел, 2015. – 122 с.
3. Костинов М.П., Хромова Е.А., Сависько А.А., Костинова А.М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (6): 59–62
4. Коган Е.А., Руденко Е.Е., Демура Т.А., Жарков Н.В., Трифонова Н.С., Баянова С. Патоморфологические особенности плацент и плацентарных площадок после экстракорпорального оплодотворения с применением донорской яйцеклетки // *Архив патологии*, 2020; 82(1):23-29.
5. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Крошкина Н.В., Воронин Д.Н. Роль клеток врожденного иммунитета в обеспечении успеха беременности на ранних сроках гестации // *Журнал акушерства и женских болезней*, Т.LXII, 2013, 2. – С.151-159.
6. *Roitts's essential immunology* // P.J. Delves, S.J. Martin, D.R. Burton, I.M. Roitt. – Thirteen edition, 2017. – 578 p.
7. Bahaa Abu-Raya, Christina Michalski, Pascal M. Lavoie. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy // *Front. Immunol.*, 07 October 2020, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575197>
8. Warning J.C., McCracken S.A., Morris J.M. Balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system // *Reproduction*. - 2011. - Vol. 141. - P. 715–724
9. McCracken S.A., Gallery E., Morris J.M. Pregnancy-specific down regulation of NF-kappaB expression in T cells in humans is essential for the maintenance of the cytokine profile required for pregnancy success // *J. Immunology*. - 2004. - Vol.172. - P. 4583–4591
10. Manaster I., Mandelboim O. The unique properties of uterine NK cells // *Am.J. Reprod. Immunol.* - 2010. - Vol. 63. - P. 434–444
11. Sanguansermsr D., Pongcharoen S. Pregnancy immunology: decidual immune cells // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. - 2008. - Vol. 26. - P. 171–181
12. The distribution of CD56dimCD16+ and CD56brightCD16-cells are associated with prolactin levels during pregnancy and menstrual cycle in healthy women / Martinez-Garcia E.A. [et al.] // *Am. Journal Reprod. Immunol.* - 2011. - Vol. 65. - P. 433–437
13. Сельков С.А., Павлов О.В. Плацентарные макрофаги. - М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. - 186 с.
14. Manaster I., Mandelboim O. The unique properties of uterine NK cells // *Am.J. Reprod. Immunol.* - 2010. - Vol. 63. - P. 434–444.
15. Lanier L.L. NK cell recognition // *Annu. Rev. Immunol.* - 2005. - Vol. 23. - P. 225-274.
16. Santoni A., Carlino C., Stabile H., Gismondi A. Mechanisms underlying re-

cruitment and accumulation of decidual NK cells in uterus during pregnancy // *Am.J. Reprod. Immunol.* - 2008. - Vol. 59. - P.417–424.

17. Jabrane-Ferrat, N. & Siewiera, J. The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. *Immunology* 141, 490–497 (2014)

18. Fu, B. et al. Natural killer cells promote fetal development through the secretion of growth-promoting factors. *Immunity* 47, 1100-1113 (2017). e1106-1113.e6

19. Сотникова Н.Ю. и др. Роль IFN γ в регуляции функциональной активности децидуальных естественных киллеров при беременности // *Иммунология.* - 2010. - № 3 (31). - С. 136-139.

20. Tripathi P., Naik S., Agrawal S. HLA-E and immunobiology of pregnancy // *Tissue Antigens.* - 2006. - Vol. 67, N. 3. - P. 207–213

21. King A. et al. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells // *Eur.J. Immunol.* - 2000. - Vol. 30, N. 6. - P. 1623–1631

22. Andreotti, J.P., Paiva, A.E., Prazeres, P.H.D.M. et al. The role of natural killer cells in the uterine microenvironment during pregnancy. *Cell Mol Immunol* 15, 941–943 (2018).

23. Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R., Sica A., Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J. Pathol.* 2013; 229(2). - P.176-85.

24. Соколов Д.И., Сельков С.А. Децидуальные макрофаги: роль в иммунологическом диалоге матери и плода // *Иммунология*, 2014, №2. – С. 113-117.

25. Nagamatsu T., Schust D.J. The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface // *Reprod. Sci.* - 2010. - Vol. 17, N. 3. - P. 209-218.

26. Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Роль макрофагов в маточно-плацентарных взаимодействиях при урогенитальном хламидиозе // *Врач-аспирант*, 2013.

27. Fest S. et al. Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2007. - Vol. 51. - P.55–66.

28. Houser B.L. et al. Two unique human decidual macrophage populations // *Immunol.* - 2011. - Vol.186, N. 4. - P. 2633-2642

29. Mourik van M. S., Macklon N.S., Heijnen C.J. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment // *J. Leukoc.Biol.* - 2009. - Vol. 85, N 1. - P. 4–19.

30. Shapiro H., Lutaty A., Ariel A. Macrophages, meta-inflammation, and immuno-metabolism // *Scientific World J.* - 2011. - Vol.11. - P. 2509–2529.

31. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *J. Clin. Invest.* - 2012. - Vol. 122, N. 3. - P. 787-795.

32. Koga K., Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders // *Am. Journal Reprod. Immunol.* - 2010. - Vol. 63, N. 6. - P. 587–600.

33. Goerdts S., Orfanos C. E. Other functions, other genes: alternative activation of antigen-presenting cells // *Immunity.* - 1999. - Vol. 10, N 2. - P. 137-142.

34. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation / Stein M., Keshav S., Harris N. [et al.] // *J. Experimental Medicine.* - 1992. - Vol. 176, N 1. - P.287-292.

35. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for

polarized M2 mononuclear phagocytes / Mantovani A., Sozzani S., Locati M. et al // Trends in Immunology. -2002. - Vol. 23, N 11. - P. 549–555.

36. Mosser D. M., Edwards J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation // Nature Review Immunology. - 2008.- Vol. 8, N 12. - P. 958-969.

37. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization / Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. // Trends in Immunology. - 2004. - Vol. 25, N 12. - P. 677–686.

38. Varin A., Gordon S. Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology // Immunobiology. - 2009. - Vol. 214, N 7. - P. 630-641.

39. Stimulated Hofbauer cells in the placental villi from patients with second – trimester abortions / Matsubara S., Minakami H., Yamada T. et al. // Acta Histochemica et Cytochemica. -1998. - Vol. 31, N 5. - P. 447-452.

40. Uren S. J., Boyle W. Class II MHC antigen-positive macrophages from human placenta suppress strong MLR and CML reactions // Cellular Immunology. - 1990. - Vol. 125, N 1.- P. 235–246.

41. Phenotypic characterization of human decidual macrophages / Heikkinen J., Mottonen M., Komi J. et al. // Clinical Experimental Immunology. - 2003. - Vol. 131, N 3. - P. 498–505.

42. B7 family molecules are favorably positioned at the human maternal-fetal interface / Petroff M. G., Chen L., Phillips T. A. et al. // Biology of Reproduction. - 2003. - Vol. 68, N 5. -P. 1496-1504.

43. Isolation of macrophages (Hofbauer cells) from human term placenta and their prostaglandin E2 and thromboxane production / wetzka B., Clark D. E., Charnock-Jones D. S. [et al.] // Human Reproduction. - 1997. - Vol. 12, N 4. - P. 847-852.

44. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts / Hanna N., Hanna I., Hleb M. et al. // J. Immunology. - 2000. - Vol. 164, N 11. - P. 5721–5728.

45. Schmidt-Weber C. B., Blaser K. Regulation and role of transforming growth factor-beta in immune tolerance induction and inflammation // Current Opinion in Immunology. - 2004. -Vol.16, N 6. - P. 709-716.

46. A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and therapeutic use / wu F. T., Stefanini M. O., Mac Gabhann F. et al. // J. Cell. Mol. Med. - 2010. - Vol. 14, N 3. - P. 528-552.

47. Sequential steps during vasculogenesis and angiogenesis in the very early human placenta / Demir R., Kayisli U. A., Cayli S. et al. // Placenta. — 2006. - Vol. 27, N 6-7. - P. 535–539.

48. Fas-fas ligand system-induced apoptosis in human placenta and gestational trophoblastic disease / Mor G., Gutierrez L. S., Eliza M. et al. // American Journal of Reproductive Immunology. - 1998. - Vol. 40, N 2. - P. 89–94.

49. Hammer A., Dohr G. Expression of Fas-ligand in first trimester and term human placental villi // J. Reproductive Immunology. - 2000. - Vol. 46, N 2. - P. 83–90.

50. Pongcharoen S., Searle R. F., Bulmer J. N. Placental Fas and Fas ligand expression in normal early, term and molar pregnancy // Placenta. - 2004. -Vol. 25, N 4. - P. 321–330.

51. Apoptosis and human placenta: expression of proteins belonging to different apoptotic pathways during pregnancy / De Falco M., Penta R., Laforgia V. et al. // J. Experimental Clin. Cancer Research. -2005. - Vol. 24, N 1. - P. 25–33.

52. Mellor A. L., Munn D. H. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? // *Immunology Today*. - 1999. - Vol. 21, N 10. - P. 469–473.
53. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism / Munn D. H., Shafizadeh E., Attwood J. T. et al. // *J. Experimental Medicine*. - 1999. - Vol. 189, N 9. - P. 1363-1372.
54. Kudo Y., Boyd C. A. Human placental indoleamine 2,3-dioxygenase: cellular localization and characterization of an enzyme preventing fetal rejection // *Biochimica Biophysica Acta*. - 2000. - Vol. 1500, N 1. - P. 119-124.
55. Tryptophan degradation by human placental indoleamine 2,3-dioxygenase regulates lymphocyte proliferation / Kudo Y., Boyd C. A., Sargent I. L. et al. // *J. Physiology*. - 2001. - Vol. 535, Pt. 1. - P. 207–215.
56. Indoleamine 2,3-dioxygenase: distribution and function in the developing human placenta / Kudo Y., Boyd C. A., Spyropoulou I. [et al.] // *J. Reproductive Immunology*. - 2004. - Vol. 61, N 2. - P. 87–98.
57. Соколов Д. И., Колобов А. В., Лесничая М. В. и др. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты // *Медицинская иммунология*. - 2008. - Т. 10, № 4-5. - С. 347-352.
58. Sequential steps during vasculogenesis and angiogenesis in the very early human placenta / Demir R., Kayisli U. A., Cayli S. et al. // *Placenta*. — 2006. - Vol. 27, N 6-7. - P. 535–539.
59. The regulation and localization of angiopoietin-1, -2, and their receptor Tie2 in normal and pathologic human placentae / Zhang E. G., Smith S. K., Baker P. N. et al. // *Molecular Medicine*. — 2001. — Vol. 7, N 9. — P. 624–635.
60. Angiogenic growth factor expression in placenta / Smith S. K., He Y., Clark D. E. et al. // *Seminars in Perinatology*. - 2000. - Vol. 24, N 1. - P. 82-86.
61. Villous sprouting: fundamental mechanisms of human placental development / Castellucci M., Kosanke G., Verdenelli F. et al. // *Human Reproduction Update*. - 2000. - Vol. 6, N 5. - P. 486-494.
62. Human placental Hofbauer cells express sprouty proteins: a possible modulating mechanism of villous branching / Anteby E. Y., Natanson-Yaron S., Greenfield C. et al. // *Placenta*. - 2005. - Vol. 26, N 6. - P. 478-483.
63. Mosser D. M., Edwards J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation // *Nature Review Immunology*. - 2008. -Vol. 8, N 12. - P. 958-969.
64. Dudley DJ, Collmer D, Mitchell MD, Trautman MS. Inflammatory cytokine mRNA in human gestational tissues: implications for term and preterm labor. *J Soc Gynecol Investig*. 1996 Nov-Dec;3(6):328-35. PMID: 8923417.
65. McCarthy F.P., Delany A.C., Kenny L.C., Walsh S.K. PPAR-g- a possible drug target for complicated pregnancies // *British J. Pharmacology*. - 2013. e- Vol. 168. - P. 1074-1085.
66. Berger J. P., Akiyama T.E., Meinke P.T. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease // *Trends. Pharmacol. Sci*. - 2005. - Vol. 26. - P. 244-251.
67. Evidence implicating peroxisome proliferator-activated receptor-g in the pathogenesis of preeclampsia / McCarthy F.P. et al. // *Hypertension*. – 2011. - Vol. 58. - P. 882–887.
68. Human placental peroxisome proliferator-activated receptor delta and gamma expression in healthy pregnancy and in preeclampsia and intrauterine growth restriction

- / Rodie V.A. et al. // J. Soc. Gynecol. Investig. - 2005. - Vol. 12. - P. 320–329.
69. PPAR gamma/RXR alpha heterodimers control human trophoblast invasion / Tarrade A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2001. - Vol. 86. - P. 5017-5024.
70. Peroxisome proliferator-activated receptors: new players in the field of reproduction / Toth B. et al. // Am.J. Reprod. Immunol. - 2007. - Vol. 58. - P. 289-310.
71. Parham P. NK Cells and Trophoblasts: partners in pregnancy // J. Exp. Med. - 2004. - Vol. 200, N. 8. - P. 951-955.
72. Whitley G.S., Cartwright J.E. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field // Placenta. - 2010. - Vol. 31. - P. 465-474.
73. Kusumi M., Yamashita T., Fujii T., Nagamitsu T. Expression patterns of lectin-like natural killer receptors, inhibitory CD94/NKG2A, and activating CD94/NKG2C on decidual CD56bright natural killer cells differ from those on peripheral CD56dim natural killer cells // J. Reprod. Immunol. - 2006. -Vol. 70, N. 1–2. - P. 33–42.
74. Curry T.S., Osteen K.G. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle // Endocrine Reviews. - 2003. - Vol. 24, N. 4 - P. 428–46.
75. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy // Nat. Rev. Immunol. - 2002. - Vol. 2, N 9. - P. 656–663.
76. Otun H.A., Lash G.E., Innes B.A., Bulmer J.N. Effect of tumour necrosis factor- α in combination with interferon- γ on first trimester extravillous trophoblast invasion // J. Reprod. Immunol. - 2011. - Vol. 88. - P. 1–11.
77. Bulmer J.N., Williams P.J., Lash G.E. Immune cells in the placental bed // Int.J. Dev. Biol. -2010. -Vol. 54. - P. 281–294.
78. Рюмин Д.В. Особенности микробиоценоза половых путей больных урогенитальным хламидиозом // Вестн. Рос. Ассоц. акушеров-гинекологов. - 1997. - № 2. - С. 29-30.
79. Рамазанова Б.А. Состояние микрофлоры, неспецифической резистентности половых путей женщин, использующих контрацептивы и возможности коррекции нарушений: автореф ... д.м.н. – Алматы, 2002. - 49 с.
80. Лобзин Ю.В. Учение об инфекционных болезнях: прошлое, настоящее, будущее // Журнал инфектологии. – 2013. – Том 5 , № 3. – с. 15.
81. Reitsma PH. Genetics in thrombophilia. An update. Hämostaseologie. 2015;35:47–51.
82. Yapijakis C, Serefoglou Z, Nixon AM, Vylliotis A, Ragos V, Vairaktaris E. Prevalence of thrombosis- related DNA polymorphisms in a healthy Greek population. In Vivo. 2012;26:1095–1102.
83. Bauduer F and Lacombe D: Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylene tetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. Mol Genet Metab. 2005;86:91– 99.
84. Albisetti M, Moeller A, Waldvogel K, Bernet-Buettiker V, Cannizzaro V, Anagnostopoulos A, Balmer C and Schmugge M. Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses. Acta Haematol. 2007;117:149– 155.
85. Sergi C., Al Jishi T., Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal

association. // Archives Gynecology and Obstetrics.2015. - Vol.1. - N. 3. - P. 671-679.

86. Rodger M. A., Betancourt M. T. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // PLoS Med. - 2010. - Vol. 7.

87. B. Sibai, G. Dekker, and M. Kupferminc, "Pre-eclampsia," *The Lancet*, vol. 365, no. 9461, pp. 785–799, 2005. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#)

88. Ozdemir O., Yenicesu G. I., Silan F., Köksal B., Atik S., Ozen F., Göl M., Cetin A. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012. - Vol. 16. - P. 279-286.

89. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH and Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; 88:3698–3703.

90. Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, Salmon CS, Hutter D, Rexhaj E, Thalmann S, Schwab M, Turini P, Sartori-Cucchia C et al: Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation* 2010, 122(5):488-494.

91. Valenzuela FJ, Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Correa P, Repetto GM, Illanes SE. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. *J Pregnancy* 2012; 2012:632732.

92. Gomez K and McVey JH: Tissue factor initiated blood coagulation. *Front Biosci*. 2006;11:1349–1359.

93. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011 Aug;25(4):405–417.

94. Eriksson P, Kallin B, van't Hooff FM, Bavenholm P and Hamsten A: Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:1851–1855.

95. Grubic N, Stegnar M, Peternel P, Kaider A and Binder BR: A novel G/A and the 4G/5G polymorphism within the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 gene in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 1996;84:431–443.

96. Ozelo MC, Origa AF, Aranha FJ, Mansur AP, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF, Pollak ES and Arruda VR: Platelet glycoprotein Ib alpha polymorphisms modulate the risk for myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2004;92:384–386.

97. Джумашева Р.Т. Генетические аспекты ишемического инсульта. *Вестник КазНМУ*, №4 (1), 2013

98. Ireland H, Kunz G, Kyriakoulis K, Stubbs PJ and Lane DA: Thrombomodulin gene mutations associated with myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96:15–18.

99. Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ: Pre-eclampsia. *Lancet* 2016, 387(10022):999-1011.

100. Cheng D, Hao Y, Zhou W, Ma Y: Vascular endothelial growth factor +936C/T, -634G/C, -2578C/A, and -1154G/A polymorphisms with risk of preeclampsia: a meta-analysis. *PLoS One* 2013, 8(11):e78173.

101. Laresgoiti- Furuya M, Kurasaawa K, Nagahama K, Kawachi K, Nozawa A, Takahashi T, et al. Disrupted balance of angiogenic and antiangiogenic signalings in preeclampsia. *J Pregnancy*. 2011;2011:123717.
102. Gomez-Lopez N, Olson DM: An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Hum Reprod Update* 2010, 16(5):510-524.
103. Dewerchin M, Carmeliet P. PlGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8).
104. Aasa KL, Zavan B, Luna RL, Wong PG, Ventura NM, Tse MY, et al. Placental growth factor influences maternal cardiovascular adaptation to pregnancy in mice. *Biol Reprod*. 2015;92(2):44.
105. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy*. 2014; 2014:910751.
106. Kurtoglu E, Avci B, Kokcu A, Celik H, Cengiz Dura M, Malatyalioglu E, et al. Serum VEGF and PlGF may be significant markers in prediction of severity of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(12):1987-92.
107. Sorice R, Ruggiero D, Nutile T, Aversano M, Husemoen L, Linneberg A, et al. Genetic and environmental factors influencing the Placental Growth Factor (PGF) variation in Two Populations *PLoS One*. 2012; 7(8): e42537. 2012.
108. Steinhorsdottir V, McGinnis R., Williams N., Stefansdottir L., Thorleifsson G., Svyatova G., Berezina G. et.al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. *Nature communications*, 2020, 11:5976
109. Gray K. J., R. Saxena and S. A. Karumanchi, Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *Am J Obstet Gynecol*, 218(2017): 1-8.
110. Yuan H. T., D. Haig and S. A. Karumanchi, Angiogenic Factors in the Pathogenesis of Preeclampsia, *Sem Dev Biol*, 71 (2005): 297-312.
111. Lee H. H., Hong S. H., Shin S. J., Ko J. J., Oh D., Kim N. K. Association study of vascular endothelial growth factor polymorphisms with the risk of recurrent spontaneous abortion. // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol.93. – P.1244–1247.
112. Nagy B, Savli H, Molvarec A, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms in HELLP syndrome patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analyses. *Clinica Chimica Acta*. 2008;389(1-2):126–131.
113. Schunkert H. Association between a deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy // *N Engl J Med*. 1994. - V. 330. - P. 1634 - 1638.
114. Yeon MK, Romero R, Seo YO, et al. Toll-like receptor 4: a potential link between “danger signals,” the innate immune system, and preeclampsia? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193(supplement 3):921.e1–921.e8.
115. van Rijn BB, Franx A, Steegers EAP, et al. Maternal TLR4 and NOD2 gene variants, pro-inflammatory phenotype and susceptibility to early-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *PLoS ONE*. 2008;3(4)e1865
116. Laura L. Kilarski, PhD Sefanja Achterberg, MD William J. Devan, BS et al. Meta-analysis in more than 17,900 cases of ischemic stroke reveals a novel association at 12q24.12. 2021-10-09T09:07:47Z
117. Kathryn J Gray, Vesela P Kovacheva, et al. Gene-Centric Analysis of Preeclampsia Identifies Maternal Association at PLEKHG1 Hypertension 2018;

72(2):408-416.

118. Tsuyoshi Hachiya, PhD; Yoichiro Kamatani, MD; Atsushi Takahashi, et al. Genetic Predisposition to Ischemic Stroke A Polygenic Risk Score Hypertension. 2018;72(2):408-416

119. Franceschini N, Fox E, Zhang Z, Edwards TL, Nalls MA, Sung YJ, et al. Genome-wide association analysis of blood-pressure traits in African-ancestry individuals reveals common associated genes in African and non-African populations. *Am J Hum Genet.* 2013 Sep 5;93(3):545–54.

120. Balcerzyk A, Zak I, Niemiec P, Kopyta I, Emich-Widera E, Iwanicki T, Pilarska E, Pienczk-Reclawowicz K, Kacinski M, Wendorff J, Jachowicz-Jeszka J. APOE gene epsilon polymorphism does not determine predisposition to ischemic stroke in children. *Pediatr Neurol.* 2010;43:25–8.

121. Braga LW, Borigato EV, Speck-Martins CE, Imamura EU, Gorges AM, Izumi AP, Dantas RC, Nunes LG. Apolipoprotein E genotype and cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:666–71.

122. Lanterna LA, Biroli F. Significance of apolipoprotein E in subarachnoid hemorrhage: neuronal injury, repair, and therapeutic perspectives--a review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18:116–23.

123. Frayling, T. M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316, 889–894 (2007).

124. Majid Nejati, Mohammad Ali Atlasi, Mohammad Karimian et al Lipoprotein lipase gene polymorphisms as risk factors for stroke: a computational and meta-analysis. *Iran J Basic Med Sci.* 2018 Jul; 21(7): 701–708. doi: 10.22038/IJBMS.2018.29009.7001

125. McGinnis, R. et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat. Genet.* 49, 1255–1260 (2017).

126. Feitosa, M. F. et al. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries. *PLoS One* 13, e0198166 (2018).

127. Sung, Y. J. et al. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. *Am. J. Hum. Genet.* 102, 375–400 (2018).

128. Бекмухамбетов Е.Ж., Кудайбергенов Т.К., Утешева Ж.А., Дзоз Л.С., Кравцова Н.В., Тохтаулинова Г.К. Функциональные свойства лимфоцитов периферической крови здоровых беременных, рожениц, родильниц и пуповинной крови здоровых новорожденных // *Акушерство, гинекология и перинатология*, 2014. - №1-2. - С.46-50.

ГЛАВА 2. ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

2.1 Иммунологические конфликты беременности

Иммунологические взаимоотношения между матерью и плодом можно разделить на аллоиммунные и аутоиммунные. Аллоиммунные – продукция антител против антигенов плода (по резус-антигенам, по системе АВО), приводящий к эритробластозу плода или гемолитической болезни (ГБ). Аутоиммунные – продукция аутоантител к фосфолипидам с развитием антифосфолипидного синдром (АФС), к хорионическому гонадотропину (ХГЧ), приводящие к невынашиванию беременности (рисунок 15).

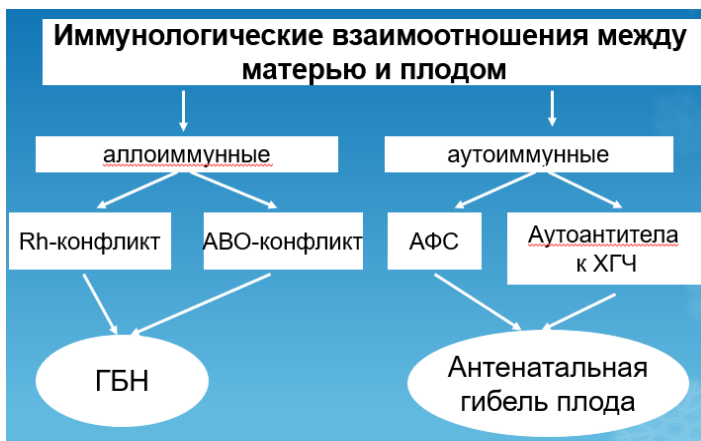


Рисунок 15 – Виды иммунологических конфликтов при беременности

Ведущее место среди иммунологически обусловленной патологии при беременности занимает гемолитическая болезнь плода (ГБП) и новорожденного (ГБН). При этом, по данным многочисленных исследований, в 95% случаев ГБПиН развивается в результате несовместимости по резус-фактору, и лишь 5% - по системе АВО [1]. При наличии несовместимости по группе крови и резус-фактору сенсibilизация развивается очень редко вслед-

ствие того, что эритроциты плода, несущие групповые антигены, разрушаются в крови матери быстрее, до развития иммунного ответа.

Сенсибилизация женщин с резус-отрицательной кровью возможна при попадании резус-положительной крови в кровотоки матери (гемотрансфузия). Способствуют резус-сенсибилизации нарушение целостности ворсин хориона (гестозы, угроза прерывания беременности, экстрагенитальная патология, инвазивные лечебно-диагностические процедуры). Наиболее часто трансплацентарная трансфузия происходит во время родов, особенно при оперативных вмешательствах (ручное отделение плаценты, кесарево сечение). В половине случаев для развития первичного иммунного ответа достаточно попадания 50-75 мл эритроцитов, а для вторичного - 0,1 мл. Вследствие несовместимости организмов матери и плода по эритроцитарным антигенам развивается гемолитическая болезнь плода и новорождённого [2].

В настоящее время выявлено 236 антигенов эритроцитов, которые обнаружены в 29 генетически независимых системах. Среди них выделено 55 разновидностей антигенов системы резус, которые выявляются с помощью соответствующих специфических антисывороток. Наиболее распространенные из них распределены следующим образом: D - 85%, C - 70%, c - 80%, E - 30%, e - 97,5%. Среди эритроцитов системы резус наиболее иммуногенным является антиген D и даже в малых дозах способен вызывать образование иммунных антител [3].

Иммунные антитела относятся к классу глобулинов M, G, A. На основании различия серологических свойств антитела делят на «полные», или солевые агглютинины, и «неполные». «Полные» антитела выявляются на ранних стадиях иммунного ответа и относятся к фракции IgM. Их молекулярная масса достаточно велика (950 кДа), что препятствует прохождению их через плацентарный барьер. Поэтому эти антитела особой роли в развитии ГБН не играют. «Неполные» антитела относятся к фракции IgG, обладают меньшей молекулярной массой (150 кДа), участвуют в агглютинации, преципитации, иммунном лизисе, легко проникают через плацентарный барьер и являются основной причиной развития гемолитической болезни у плода [4].

Установлено, что IgG1 и IgG3 легко взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитирующих клеток, IgG4 и IgG2 реагируют с этими рецепторами значительно хуже. Количество IgG1 и IgG3 антител, связавшихся с эритроцитом, определяет, будет ли эритроцит гемолизирован или нет; при этом IgG3 антител необходимо меньше, чем IgG1. Количество антител, которое необходимо для гемолиза *in vivo*, может быть гораздо меньшим, чем необходимо для обнаружения антител *in vitro* в прямом антиглобулин-новом тесте. Поэтому результаты выявления ауто-анти-тел бывают иногда отрицательные при наличии клинической картины ГБН. В связи с этим определение резус-антител производится не менее чем двумя методами, одним из которых является метод солевой агглютинации, выявляющий «полные» антитела, а другим - любой метод, выявляющий «неполные» антитела [5].

Уровень IgG антител у плода и тяжесть ГБН связаны с концентрацией материнских антител. По некоторым данным, количество IgG в сыворотке крови беременных достоверно увеличивается на 16-й, 24-й и к 36-й неделе беременности. Однако к 40-й неделе отмечается снижение уровня IgG до нормы [6]. Все четыре субкласса IgG активно переносятся к плоду и увеличивают уровень материнских антител в кровотоке плода.

До 24 недель беременности трансплацентарный перенос IgG медленный, поэтому гемолитическая болезнь плода до этих сроков наблюдается редко. Уровень переноса антител на более поздних сроках увеличивается, и в родах уровень IgG антител плода становится больше уровня IgG антител у матери, а гемолиз является максимальным [5].

Существует ряд методов для определения антигенов и антител системы Резус [3]. Все методы делят на две большие группы:

1. Методы, которые включают использование тестовых сывороток с полными антителами.

2. Методы, основанные на применении сывороток, содержащих неполные антитела (конгломинационные методы; методы с использованием антиглобулиновых сывороток; методы с использованием эритроцитов, обработанных протеолитическими ферментами).

Также отдельно выделяют:

- методы с использованием специальных карт с высушенными на них тестовыми реактивами;
- инструментальные методы - анализаторы групп крови;
- молекулярно-биологические технологии (ПЦР, саутерн-блот) [3].

Наиболее распространенными способами выявления антирезус-антител являются прямая и непрямая пробы Кумбса с применением антиглобулиновой сыворотки. Прямая реакция Кумбса широко применяется для определения антител, уже фиксированных антигенами на поверхности эритроцитов. Непрямая проба Кумбса весьма широко применяется для выявления антител в сыворотке: при обследовании беременных, проведении пробы на совместимость крови, при посттрансфузионных осложнениях.

Между степенью изоиммунизации матери и тяжестью заболевания плода во многих случаях устанавливается прямая зависимость: при меньшем титре антител (от 1 : 2 до 1 : 16) чаще всего дети рождались здоровыми или с легкой формой гемолитической болезни. Тяжелая форма заболевания и гибель новорожденных наблюдались заметно чаще при величине титра от 1 : 32 до 1 : 2048 - 1 : 4096. По наблюдениям других ученых, тяжелые формы заболевания были отмечены и при невысоком титре 1:4, 1:8 [2]. Несоответствие между тяжестью гемолитической болезни и титром антител можно объяснить неодинаковой способностью плаценты осуществлять барьерную функцию [7].

Основными и легкодоступными диагностическими методами при ГБП являются УЗИ и доплерометрия кровотока в средней мозговой артерии плода. Увеличение толщины плаценты, размеров печени и селезенки, многоводие, наличие свободной жидкости в серозных полостях плода, увеличение диаметра вены пуповины, двойной контур головки плода являются основными УЗИ маркерами заболевания [8].

К инвазивным методам диагностики гемолитической болезни плода относятся: амниоцентез с оценкой оптической плотности билирубина (ОПБ) в околоплодных водах по шкале Лили [9] и кордоцентез с последующим лабораторным исследованием крови плода [10].

Для оценки ОПБ применяется спектрофотометрия с длиной волны 450 нм. Показанием для выполнения диагностического

амниоцентеза является титр антиКШ-антител 1:16 и более. При отсутствии признаков анемии процедуру повторяют через 1-2 недели. Однако изучение ОПБ, по данным тех же авторов, в 2030% случаев может давать ложноположительный результат.

Исследование плодовой крови, полученной путем кордоцентеза, позволяет не только в 100% поставить диагноз ГБП и оценить степень тяжести заболевания [11].

В настоящее время методом выбора при лечении тяжелых форм ГБП является внутриутробная внутрисосудистая гемотрансфузия (ВГТ) [11]. Метод заключается в том, что во время выполнения кордоцентеза в вену пуповины вводят эритроцитарную массу, обедненную лейкоцитами и тромбоцитами 0(1) группы крови, КИ-отрицательной (ЭМОЛТ) [12,13]. Отечная форма заболевания сопровождается выраженной гипоальбуминемией, которая корректируется введением раствора альбумина вместе с эритроконцентратом. В результате восстанавливается внутрисосудистое онкотическое давление и свободная жидкость из серозных полостей переходит в кровеносное русло [14]. Объем переливаемой ЭМОЛТ зависит от срока гестации, уровня гема-токрита плода и донора, предполагаемой массы и объема циркулирующей крови плода (150 мл/кг) [15]. Эффективность проведенных оперативных вмешательств у плодов с ГБ составляет от 62,5% [10] до 94% [16].

Осуществление профилактических мероприятий является гарантией предупреждения рождения детей с тяжелой формой ГБ [17], позволяет снизить процент sensibilizированных женщин до 0,09% [18]. Введение анти-КИ(Э) иммуноглобулина осуществляется независимо от паритета беременности после родов, самопроизвольного выкидыша, прерывания беременности по различным показаниям в случае отсутствия антирезус-антител в крови женщины [19-21].

Пациенткам с резус-сенсibilизацией и отягощенным акушерским анамнезом (гибель детей от ГБ), у которых супруг имеет гетерозиготный генотип по резус-фактору (КИБ+УКИБ-) по данным преимплантационной генетической диагностики (РвБ), показано проведение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с последующим выбором и подсадкой в полость матки эмбриона с генотипом КИО-УКНО- [10].

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром - аутоиммунное заболевание, проявляющийся тромбозом и/или патологией беременности из-за наличия в крови стойких антител к фосфолипидам [22]. Антитела к фосфолипидам зарегистрированы у 5% от общей популяции [23]. Антифосфолипидные антитела представлены волчаночным антикоагулянтом (LAC), антителами к кардиолипину (aCL) и антителами к β 2-гликопротеину I (β 2gpi). Антитела к фосфолипидам представляют собой гетерогенную группу аутоантител (наследственных и приобретенных), ассоциированных с повышенным риском тромбоза и акушерских осложнений. Наличие этих антител может привести к аутоиммунному гиперкоагуляционному состоянию. Антитела связываются с фосфолипидсвязывающими белками, которые активируют рецепторы клеточной поверхности, приводя к изменениям внутриклеточных сигнальных путей и создавая провоспалительную или гиперкоагуляционную среду [24, 25].

Нервная система плода служит основной мишенью при антифосфолипидном синдроме у матери. Неврологические проявления объясняются не только тромботическими повреждениями, они могут быть опосредованы иммунными процессами, поэтому неврологические симптомы были классифицированы как тромботические и нетромботические в соответствии с предполагаемым первичным патофизиологическим механизмом. Причина развития неврологических симптомов у новорожденного, а также место поражения (центральная или периферическая нервная система) неизвестны. Возможные объяснения могут быть связаны с подтипами антител, индивидуальной восприимчивостью или даже генетической предрасположенностью [26, 27].

Семейные случаи антифосфолипидного синдрома составляют до 2% наблюдений, при этом обнаружены аутосомно-доминантный тип наследования и носительство локусов DR7, R4, DRB1 и DRw53 антигенов системы HLA [28]. Семейный анамнез – важный фактор, который нужно учитывать для оценки риска развития у детей антифосфолипидного синдрома, прогнозирования течения заболевания и разработки индивидуализированной профилактики. При подозрении на антифосфолипидный синдром важным является наличие у матери или других родственников

невынашивания плода, эклампсии и преэклампсии, ревматических заболеваний, рецидивирующих инсультов в возрасте моложе 50 лет, рецидивирующих инфарктов в возрасте моложе 50 лет, рецидивирующего тромбоза. У пациентов с антифосфолипидным синдромом выявлены следующие клинические признаки: тромбоцитопения, мигрень или мигреноподобные головные боли, кровотечения из носа, сетчатое ливедо, эпилепсия, нарушения клапанного аппарата сердца, асептический некроз костей, хорея (гиперкинезы) и артериальная гипертензия.

Данные проявления не служат клиническими критериями, но их наличие у матери в совокупности с антителами к фосфолипидам представляет собой важный диагностический фактор для предположения антифосфолипидного синдрома у новорожденного [29]. Европейская группа по изучению этого заболевания у детей (Euro-Phospholipid Project Group) разнообразие клинических признаков объясняет локализацией невоспалительной тромботической васкулопатии и выделяет венозные тромбозы, тромбоцитопению, livedo reticularis как наиболее характерные проявления антифосфолипидного синдрома у детей школьного возраста. Циркулирующие антитела к фосфолипидам обуславливают широкий спектр неврологической симптоматики, обнаруживающейся примерно у 20% пациентов с антифосфолипидным синдромом [25]. Так, у этих пациентов риск развития эпилепсии увеличивается в 3,2 раза, а у детей с мультифокальным судорожным синдромом часто обнаруживается повышенный титр антител к фосфолипидам [30].

Постановка диагноза антифосфолипидного синдрома требует наличия хотя бы одного клинического критерия и одного или нескольких лабораторных критериев, которые умеренно положительны и устойчиво присутствуют у пациента не менее 12 нед [24].

Клинические критерии (хотя бы один должен присутствовать): 1) сосудистый тромбоз (один или несколько клинических эпизодов артериального, венозного или мелкососудистого тромбоза в любой ткани или органе, подтвержденных с помощью визуализации или гистологического исследования); 2) одна или несколько необъяснимых смертей морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или после нее, одни или несколько преждевременных родов морфологически нормального новорожденного

на 34-й неделе беременности или до нее из-за эклампсии или признанных признаков плацентарной недостаточности; 3) три или более необъяснимых последовательных самопроизвольных аборта до 10-й недели беременности с анатомическими или гормональными аномалиями у матери и исключенными хромосомными причинами у матери и отца [24].

Лабораторные критерии:

1) волчаночный антикоагулянт выявляется в плазме крови 2 раза или более с интервалом не менее 12 нед;

2) антитела к антикардиолипину (IgG или IgM изотип) в сыворотке или плазме содержатся в среднем или высоком титре в 2 случаях или более с интервалом не менее 12 нед;

3) антитела к $\beta 2$ -гликопротеину-1 (изотип IgG или IgM) в сыворотке или плазме определяются в среднем или высоком титре в 2 случаях или более с интервалом не менее 12 нед [24].

Выделяют несколько клинических вариантов антифосфолипидного синдрома:

1. Первичный – развивается у лиц без аутоиммунных заболеваний.

2. Вторичный – развивается у больных с ревматическими и аутоиммунными заболеваниями, со злокачественными новообразованиями, при применении ряда лекарственных препаратов (гормональных, контрацептивных, психотропных веществ, высоких доз интерферона-альфа), инфекционных заболеваниях (герпесвирусная инфекция, микоплазмоз).

3. Катастрофический – мультисистемные, преимущественно органные тромбозы на уровне микроциркуляторного русла с высоким титром антител к фосфолипидам, диссеминированная внутрисосудистая активация с тромбозом в сосудах с небольшим диаметром, полиорганное поражение организма.

4. Неонатальный - развивается у новорожденных детей при передаче тромботических факторов трансплацентарным путем от матерей с антителами к фосфолипидам.

Серологические варианты антифосфолипидного синдрома – серопозитивный и серонегативный [30].

Приобретенные аномалии свертывающей системы у матери, такие как антифосфолипидный синдром, могут предрасполагать к неонатальному артериальному ишемическому инсульту [31]. До

настоящего времени было зарегистрировано лишь несколько случаев неонатального антифосфолипидного синдрома, большинство из которых возникли в результате трансплацентарного прохождения материнских антител к фосфолипидам [32].

Антифосфолипидный синдром – наиболее распространенный среди всех приобретенных тромбофилических состояний у беременных [33]. Примерно у 10–15% женщин с рецидивирующим выкидышем диагностируется это заболевание [34]. В то же время многие женщины с антителами к фосфолипидам имеют нормальную беременность, у некоторых наблюдается только выраженная тромбоцитопения во II и III триместрах беременности [35, 36], у некоторых беременных имеется латентно протекающий антифосфолипидный синдром [24]. У беременных с антифосфолипидным синдромом повышен риск развития плацентарной недостаточности [34].

Инфаркт плаценты может играть определенную роль в последующей неврологической инвалидности ребенка. Патологическое исследование плаценты после родов, осложненных преэклампсией или задержкой внутриутробного развития плода, выявило ишемические тромботические поражения вследствие образования тромбов в кровеносных сосудах плаценты с материнской стороны. В плацентах женщин с антифосфолипидным синдромом выявлялись тромботические явления, снижалась инвазия трофобласта и трансформация спиральных артерий, обусловленная связыванием $\beta 2$ -гликопротеина с трофобластом. Отсутствие экстравиллярной инвазии трофобласта в плацентарное ложе может привести к снижению маточно-плацентарного кровотока, а следовательно, к хронической внутриутробной гипоксии плода. Выяснено, что новорожденные с внутриутробной гипоксией, которым в дальнейшем был выставлен диагноз ДЦП, имели более высокую частоту макроскопически идентифицированных плацентарных инфарктов, кист, истончения и уменьшения плаценты, что свидетельствует о нарушении нормального функционирования плаценты [19]. Несмотря на лечение, по данным кардиотокографии у многих беременных с антифосфолипидным синдромом после 34 нед беременности выявляется та или иная степень хронической гипоксии плода. Большую прогностическую значимость в оценке состояния плода имеет ультразвуковая доплерометрия плодово-плацентарного кровотока [24].

2.2 Иммунопатогенез преэклампсии

Одной из важных и значимых проблем в современном акушерстве является проблема преэклампсии. Частота преэклампсии в общей популяции беременных женщин составляет 5-10% и является одной из главных причин материнской смертности - 12-30% [1, 2]. Частота преэклампсии в Республике Казахстан колеблется в пределах 14,5-35%.

В настоящее время внимание большинства исследователей сосредоточено на предотвращении развития преэклампсии, что, прежде всего, связано с выявлением факторов, способствующих формированию данной патологии беременности. Наличие большого количества теоретических предпосылок затрудняет определение первичности тех или иных факторов возникновения и путей прогрессирования преэклампсии. Считают, что к развитию данной патологии приводят различные пусковые моменты, а саму преэклампсию определяют как своеобразный порочный круг, включающий в себя большое количество патогенетических звеньев, нередко проявляющихся полиорганной недостаточностью. Согласно современным представлениям, преэклампсия рассматривается как «болезнь адаптации» к беременности со всеми стадиями, присущими общему адаптационному синдрому. Индикаторами развивающегося неблагополучия в организме беременной женщины являются изменения в иммунной, нейрогуморальной и других системах, ответственных за регуляцию сосудистого тонуса и состояние микроциркуляции [3-4].

Основой развития преэклампсии является патологическое изменение процессов имплантации и плацентации, первым проявлением которого является нарушение миграции клеток цитотрофобласта в начале беременности, что впоследствии и вызывает патологические изменения в функции эндотелия сосудов.

В регуляции процесса инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных артерий матки принимают участие различные классы факторов роста и цитокинов [5]. Система плацентарных факторов роста регулирует рост и функцию сосудов плаценты. Факторы роста плаценты с одной стороны, являются стимуляторами ангиогенеза и повышают проницаемость сосудов внутриплацентарного ложа матки, с другой стороны посредством аутокринного меха-

низма регулируют инвазию, дифференцировку и метаболическую активность цитотрофобласта в период плацентации. Наиболее информативным в оценке степени тяжести гестоза является определение уровней сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PlGF) с их рецепторами (sflt-1). Существуют убедительные данные о повышенной экспрессии sflt-1 в плаценте и снижении циркуляции VEGF и PlGF при преэклампсии [6].

Эндоглин действует как ингибитор ангиогенеза, конкурирующий с TGF- β . Выраженное повышение растворимого эндоглина обнаруживалось у пациенток с преэклампсией, особенно с HELLP-синдромом [7]. Однако, растворимый эндоглин выступает не только маркером преэклампсии, но и другой различной плацентарной патологии [8].

Важное значение имеет увеличение уровня внеклеточной плодовой ДНК в 2-5 раз, начиная с 17 недель и за 3 недели до клинического дебюта преэклампсии [9].

Маркерами дисфункции эндотелия являются оксид азота, ангиотензинпревращающий фермент, тромбомодулин и фактор Виллебранда [10]. В развитии эндотелиальной дисфункции большое значение отводится эндотелину, способному как непосредственно, так и опосредованно через генерацию оксида азота и образование ангиотензина-II влиять на изменение сосудистого тонуса [11].

Изучение механизмов формирования дисфункции эндотелия открывает новые возможности в понимании патогенетических механизмов развития преэклампсии. Однако исследования роли этих факторов в развитии преэклампсии немногочисленны и противоречивы. Определение критических параметров этих маркеров при развитии преэклампсии позволило бы предотвратить переход ее в более тяжелую форму.

В настоящее время большое значение придается иммунным и генетическим факторам, которые могут проявиться особенностями плацентации. Торможение миграции трофобласта и отсутствие трансформации мышечного слоя спиралевидных артерий по мере прогрессирования беременности предрасполагают к их спазму, снижению межворсинчатого кровотока и гипоксии. В последующем комплекс гемодинамических нарушений становится генерализованным, вызывая поражение эндотелия [12].

Гиперфузия тканей, гипоксические и ишемические изменения в них приводят к развитию синдрома полиорганной патологии. В патогенезе возникновения преэклампсии важное значение имеют реологические свойства крови: гиперагрегация эритроцитов, тромбоцитов, диспротеинемия, гиперкоагуляция, с развитием хронического ДВС-синдрома [13].

На фоне развивающихся гипоксических изменений в тканях возникает аутоиммунное поражение ЦНС плода, обусловленное нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В результате значительного повышения проницаемости ГЭБ в периферический кровоток плода, перенесшего хроническую внутриутробную гипоксию, поступают нейроспецифические белки. Они, в свою очередь, способствуют гибели и склерозу нейронов, нарушению формирования сосудистой сети мозга и структурным взаимоотношениям капилляр-глия-нейрон, как важных компонентов ГЭБ. Это свидетельствует о неблагоприятных отдаленных последствиях перинатальных церебральных поражений у детей, матери которых перенесли преэклампсию [3]. В этом плане исследование нейтрофического фактора головного мозга (BDNF) в пуповинной крови новорожденных, рожденных от матерей, перенесших преэклампсию, как маркера повреждения мозговой ткани, является актуальным.

Наряду с изменениями в системной и регионарной гемодинамике и сопутствующей им сосудистой гипоксии выявлены изменения иммунологических показателей, которые образно называют метаболической анархией, отражающей эндогенную интоксикацию. Анализ показателей клеточного иммунитета показал увеличение цитолитических Т-лимфоцитов и появление лимфокин-активированных киллерных клеток. Предполагается, что за индукцию толерантности к отцовским антигенам отвечают Трег-клетки, число которых увеличивается максимально во II и уменьшается в III триместре беременности. Снижение их содержания совпадает со временем появления симптомов преэклампсии и быстро уменьшается после родов [14]. Цитометрически было зарегистрировано увеличение содержания CD8+клеток до 37,5% популяции Т-лимфоцитов, при этом индекс иммунорегуляции CD4+/CD8+ составлял 0,8-1,2, и был достоверно выше уровня при физиологически протекающей беременности. Парал-

тельно с этим регистрировались повышение в крови концентрации ИЛ-6 и ФНО- α . Высокая цитотоксическая активность НК-клеток в области фетоплацентарного комплекса приводит к гибели цитотрофобласта. Предполагается, что цитотоксическая активность БГЛ опосредуется пороформирующими белками, в частности перфорином. Когда клетки иммунной системы, а именно цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные киллеры активируются, они начинают в большом количестве продуцировать перфорин. В мембране клеток-мишеней образуются перфориновые поры, через которые проникают гранзимы (протеазы), запускающие в клетке процесс, приводящий к развитию апоптоза, т.е. уровень внутриклеточной продукции перфориона в эффекторных лимфоцитах можно расценивать как маркер, свидетельствующий о цитотоксическом потенциале киллерных клеток.

Показано, что многие черты позднего гестоза могут быть вызваны неадекватной активацией материнского воспалительного клеточного ответа [15]. С помощью проточной цитометрии авторы анализировали маркеры воспаления (CD11b, CD64, CD62L, HLA-DR и внутриклеточные виды реактивного кислорода) в лейкоцитах женщин с физиологической беременностью и у женщин с гестозом. Хотя у последних была выявлена более низкая экспрессия CD62L и значительно более высокие уровни продукции реактивных форм кислорода по сравнению со здоровыми беременными, различия между беременными с гестозом и здоровыми были во многих отношениях меньшими, чем таковые между контрольными группами беременных и небеременных женщин. По сравнению с образцами от небеременных женщин, лейкоциты от здоровых беременных показали значительно более высокие уровни у них CD11b+, CD64+клеток и кислородных радикалов. Авторы подтвердили и расширили концепцию о том, что при гестозе имеются генерализованные изменения в циркулирующих лейкоцитах, характерные для воспаления. Кроме того, установили, что нормальная беременность уже сама по себе характеризуется подобным ответом.

На сегодняшний день не изучены молекулярные механизмы, регулирующие активность и миграцию лимфоидных клеток, среди которых важная роль отводится молекулам CD27+ в дифференцировке и миграции Т-лимфоцитов.

Практически малоизученным являются макрофаги децидуальной ткани плаценты и трофобласта (CD14+). Высказано предположение, что плацентарные макрофаги способны обеспечивать локальную регуляцию процессов, происходящих в ткани развивающейся плаценты при нормальной беременности и выступать в роли инициатора каскада реакций, приводящих к ее прерыванию. Децидуальные макрофаги не только обеспечивают барьерную функцию плаценты, но и продуцируют широкий спектр ростовых факторов, регулирующих процессы роста трофобласта, ангиогенеза и децидуализации эндометрия [16].

Мононуклеарные фагоциты представляют одну из наиболее многочисленных популяций иммунокомпетентных клеток в ткани плаценты, в ворсинках хориона они являются фактические единственными представителями иммунокомпетентных клеток. Предполагают, что материнские и плодовые макрофаги осуществляют заслон на пути инфекций, обеспечивая тем самым сохранение беременности [16-17]. Они также участвуют в защите плода от местного материнского иммунитета. Однако насколько при преэклампсии изменена локальная регуляция процессов, остается ещё не выясненным фактом.

Выявлена прямая связь между макрофагальной инфильтрацией миометриальных сегментов спиральных артериол и редуцированной трофобластной инвазией при гестозе. Известно, что активированные макрофаги продуцируют большие количества NO. L.M.Postovit и соавт. (2001), [17] установили, что низкие концентрации NO-миметиков (глицерилтринитрата и нитропрусида Na) угнетают способность клеток трофобласта пенетрировать восстановленный внеклеточный матрикс (матригель). Угнетение сопровождается сниженной экспрессией поверхностного урокиназного рецептора, важной для процесса инвазии молекулы. Авторы предполагают возможную механистическую связь между aberrантной макрофагальной инфильтрацией при гестозе и нарушенной адаптацией утероплацентарных артериол, характеризующей гестоз. Распределение и особенности активации различных субпопуляций лимфоидных клеток периферической крови женщин, децидуальной ткани и пуповинной крови при внутриутробной задержке развития плода исследовали с помощью проточной цитофлюорометрии [16]. Наиболее очевидные

изменения были отмечены в уровне лимфоцитов с фенотипом, характерным для клеток с цитотоксической активностью. В течение нормальной беременности в децидуальной ткани уровни экспрессии HLA-DR, HLA-DQ, CD71, CD95 в популяции CD8⁺клеток и количество CD8⁺CD16⁺-клеток были выше, чем в периферической крови, но при внутриутробной задержке развития плода такие изменения отсутствовали. Показано, что в периферической крови женщин с этой патологией содержание CD16⁺, CD8⁺HLA-DR⁺ и СВ8⁺СВ16⁺-лимфоцитов было выше, чем при нормальной беременности. Параллельно этому количество CD8⁺HLA-DR⁺- и CD8⁺CD16⁺-лимфоидных децидуальных клеток было ниже по сравнению с таковым при нормальной беременности, но экспрессия молекул HLA-DR CD16⁺-клетками была увеличена. Предполагается повреждение активационного потенциала децидуальных CD8⁺-лимфоцитов. Авторы склоняются к мнению, что увеличение количества CD8⁺HLA-DR⁺клеток (активированных клеток среди CD8⁺лимфоцитов) на системном уровне свидетельствует о наличии латентной вирусной инфекции, которая может запускать внутриутробную задержку развития плода и провоцировать аутоиммунный процесс у плода или супрессию процесса клонирования клеток.

M.R.Burk и соавт. (2001, [18]) изучали распределение HLA-DR-экспрессирующих миелоидных клеток в децидуальной ткани при гестозе и при физиологически протекающей беременности. Исследовали моноциты периферической крови матери и плода, а также моноциты плаценты. Не найдено значительных различий в размере субпопуляций CD14⁺/CD16⁺-клеток. Количество и локализация макрофагов в ворсинах трофобласта были сходны. Однако, в то время как базальная пластина нормальной децидуальной оболочки содержала большое количество CD14⁺HLA-DR⁺ManR⁺-тканевых макрофагов, подобный участок в плаценте при гестозе был фактически лишен этих клеток. Предполагают, что при гестозе нарушена не только миграция эндovasкулярного цитотрофобласта, но также миграция материнских макрофагов.

При беременности, осложненной преэклампсией, наблюдается развитие дисбаланса между материнскими антителами и антигенами плода (рисунок 16).

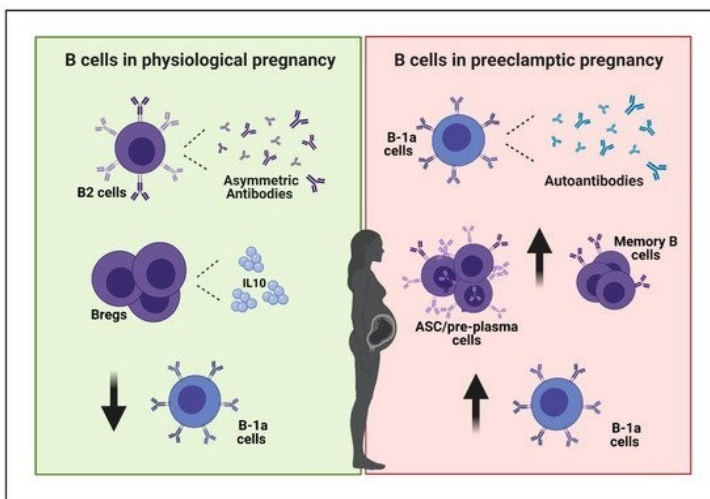


Рисунок 16 – В-лимфоциты при физиологической и осложненной преэклампсией беременности

Агрессивные иммунные комплексы, откладываясь на поверхности эндотелия сосудов, не только нарушают способность сосудистой стенки предупреждать сосудистый спазм, но и повреждают эндотелиальные клетки. Последующее развитие иммунных васкулитов сопровождается хориодецидуальными повреждениями, высвобождением тканевого тромбопластина, фибриногена, фибрина и развитием ДВС-синдрома. Тяжелые повреждения эндотелия распространяются на всю систему «мать-плацента-плод». Дефицит маточно-плацентарного кровотока может возникать при блокаде спиральных артерий, причиной которой могут быть генетические или приобретенные тромбофилические нарушения. Приобретенные тромбофилические нарушения, такие как антифосфолипидный синдром (АФС), сочетаются с плацентарной сосудистой патологией и с ненормальным свертыванием крови в кровотоке плаценты. Два типа антифосфолипидных антител (волчаночный коагулянт и антикардиолипиновые антитела) наиболее часто приводят к развитию преэклампсии двумя путями: повреждая имплантацию эмбриона и вызывая тромбоз маточно-плацентарных сосудов [19].

В-клеточные клоны синтезируют различные аутоантитела: к фосфолипидам, антинуклеарные, антитиреоидные, антиовариальные, к ДНК, к тканям надпочечников, антиплацентарные и др. В этом плане представляет интерес доклиническое определение при угрозе преэклампсии антител к прогестерону, ХГЧ, АФС, а также исследование роли лимфоцитов с фенотипом CD19+/CD5+ в генезе сенсбилизации к прогестерону и к ХГЧ.

Сниженная экспрессия HLA-G на внедряющемся трофобласте является одним из компонентов тяжелой преэклампсии. Редуцированная экспрессия HLA-G может стать первичной причиной поверхностной инвазии трофобласта. Лишенные экспрессии HLA-G клетки цитотрофобласта чувствительны к лизису неизвестными их децидуальными NK-клетками и в результате не способны внедряться глубоко в децидуальную ткань и спиральные артерии [20].

Исследованию роли цитокинов в патогенезе преэклампсии уделяется особое внимание. Увеличение продукции IL-2, обусловленное сниженной экспрессией плацентарного HLA-G, приводит к снижению инвазивности трофобласта у женщин с преэклампсией.

Кроме того, дефицит IL-10 может вносить вклад в повышенный воспалительный ответ, вызванный TNF- α и TNA- γ , против клеток трофобласта. Уменьшение экспрессии IL-10 ворсинчатым трофобластом связывают с возможным усилением материнского иммунного ответа на антигены плода и неадекватным развитием плаценты при преэклампсии. Продуцируемый в основном макрофагами и дендритными клетками IL-12 может быть доминирующим фактором в генезе преэклампсии, участвуя в повреждении сосудов плаценты [21].

Аналогичные маркеры воспаления обнаруживаются при преэклампсии и в околоплодных водах, что свидетельствует о перинатальном поражении плода. Именно эти звенья патогенеза преэклампсии в настоящее время наиболее активно изучаются, и количество публикаций, посвященных роли цитокинов, адгезивных молекул, лейкоцитов, воспаления в патогенезе преэклампсии и перинатальной патологии непрерывно растёт.

Значительное внимание уделяется исследованию роли цитокинов в патогенезе гестоза. Сывороточные концентрации ИЛ-2 и ФНО- α более высоки в I триместре беременности у тех женщин, у которых позднее развивается гестоз [22]. По-видимому, нару-

шение иммунной регуляции имеет место значительно раньше его клинического проявления. Исследование децидуальной ткани у пациенток с гестозом выявило сильное окрашивание ткани на ИЛ-2 по сравнению с очень слабым у здоровых беременных женщин. Предполагается, что ИЛ-2, выявляемый в децидуальной ткани беременных с гестозом, влияет на ангиогенез в плаценте [23]. ИЛ-2 активирует клеточную цитотоксичность. Он способен нарушить васкуляризацию путем активации лимфокинактированных клеток. Эти данные согласуются с полученными D.T. Rein и соавт. (2002), [24]. Они оценивали баланс Th1-(ИЛ-2 и ИФН- γ) и Th2-(ИЛ4) цитокинов у беременных с гестозом. Найдена увеличенная экспрессия ИЛ-2 в МНК периферической крови в III триместре беременности. Эти данные подтверждают гипотезу, что у женщин с гестозом не происходит иммунорегуляторных изменений, которые имеют место при нормальной беременности.

Предполагается участие ИЛ-12 в повреждении плацентарной васкуляризации, ведущем к ограничению роста плода, которое обычно находят у женщин с гипертонией во время беременности [25]. Известно, что ИЛ-12 способен направлять развитие Т-клеточного ответа по Th1-типу. ИЛ-12 является абсолютно критическим для развития Th1-Т-клеточного ответа на чужеродные антигены. При средней тяжести гестоза уровень ИЛ-12 был сравним с уровнем у здоровых небеременных женщин, а при тяжелом гестозе превышал его. Увеличенная экспрессия HLA-DR-антигенов и сниженная CD14 при неизменном количестве моноцитов позволили предположить активацию моноцитов у беременных с гестозом. Сделан вывод о том, что сниженная продукция ИЛ-12 клетками периферической крови может способствовать доминированию иммунного ответа Th2-типа, а повышенная – Th1-типа.

Существуют механизмы, ассоциированные с беременностью, которые угнетают Th1-клетки, макрофаги и NK [26]. Трофобласт сам продуцирует фактор, угнетающий экспрессию Т-клеточного рецептора для антигена. В дополнение прогестерон способствует развитию Т-хелперных клеток 2-го типа, которые секретируют ИЛ-4 и/или ИЛ-10. ИЛ-4 – цитокин, угнетающий развитие Т-клеток. ИЛ-10 является возможным ингибитором Th1-клеток, NK и макрофагов и может также продуцироваться прямо трофобластом. Кроме того, имеются необычные Т-клетки с другим типом Т-

клеточного рецептора - $\gamma\delta$ -TCR, по сравнению с более обычным – $\alpha\beta$ -TCR. Особые $\gamma\delta$ -клетки в материнской децидуальной ткани имеют специфическую способность распознавать трофобласт. Эти клетки могут также экспрессировать маркеры ЕК-подобных клеток (CD56+), обычно лишенных поверхностного маркера CD16 и не проявляющих цитотоксическую активность. Децидуальные NK продуцируют многие цитокины, включая некоторые Th1- и T Th2-типы.

В образцах плаценты при гестозе показан увеличенный уровень экспрессии ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-10. Считается, что это может иметь отношение к плацентарной гипоксии и вносить вклад в глобальную эндотелиальную дисфункцию при позднем гестозе [27].

У женщин с поздним гестозом определяется увеличение сыровоточного уровня ФНО- α и ИЛ-6, коррелирующее с концентрацией лептина [28] - гормона, регулирующего эффективность метаболизма, расход энергии и прием пищи. Он продуцируется главным образом жировыми клетками, но мРНК его экспрессируется и клетками плаценты. Показано, что при гестозе увеличивается концентрация лептина в плазме крови [29] и уровень продукции клетками плаценты [30]. Концентрация лептина в сыворотке увеличивается прогрессивно в течение первых 2 триместров беременности, коррелируя с весом матери и индексом массы. У женщин с гестозом также повышается сыровоточный уровень ФНО- α , ИЛ-6 и ТФР- β 1. Найдена значительная коррелятивная связь между воспалительными цитокинами и лептином в III триместре у женщин с физиологическим течением беременности и у женщин с гестозом. Предполагается, что увеличенный уровень ФНО- α и других воспалительных цитокинов (ИЛ-6) может вносить вклад в патогенез гестоза.

Наиболее очевидные изменения при гестозах были отмечены в уровне лимфоцитов с фенотипом, характерным для клеток с цитотоксической активностью [31]. Показано, что в периферической крови женщин с этой патологией содержание CD16+, CD8+HLA-DR+ и CD8+CD16+ лимфоцитов было выше, чем при нормальной беременности [32]. Анализ показателей клеточного иммунитета показал увеличение натуральных киллеров CD16+CD56+ в периферической крови при преэклампсии [33]. Известно, что при активации натуральных киллеров увеличивается продукция перфорина [34]. Поэтому уровень внутриклеточной продукции перфорина в эффекторных лимфоцитах можно расценивать как маркер,

свидетельствующий о цитотоксическом потенциале киллерных клеток, и как возможный предиктор развития преэклампсии.

Нами изучена продукция перфорина цитотоксическими клетками периферической крови [35]. У пациенток с преэклампсией была достоверно снижена продукция внутриклеточного перфорина в регуляторных клетках - CD4+Perf+ лимфоцитах и повышена - в натуральных киллерах CD16+Perf+ и CD56+Perf+. Содержание CD3+Perf+ и CD8+Perf+ у пациенток с преэклампсией не отличалось от таковых в группе с неосложненной преэклампсией беременностью. Со второй половины физиологической беременности наблюдается вторая волна инвазии трофобласта в мышечный сегмент спиральных артерий матки, при этом необходима активация регуляторных Т-хелперов. Следовало бы ожидать повышение уровня цитотоксических лимфоцитов - CD4+, CD8+ лимфоцитов и натуральных киллеров. Однако, при патологическом течении беременности были выявлены достоверные отличия только по уровню перфоринположительных натуральных киллеров. По-видимому, при преэклампсии происходит перераспределение функциональных свойств цитотоксических клеток, поэтому изучение их необходимо проводить с исследованием внутриклеточного содержания цитокинов.

Изучение иммунопатофизиологических механизмов, действующих в системе мать-плацента-плод, способствует совершенствованию методов ранней диагностики преэклампсии и подбору патогенетически обоснованной терапии для предотвращения этого грозного осложнения беременности.

Один из механизмов межклеточных взаимодействий связан с выбросом клетками ограниченных мембраной экстраклеточных микровезикул. Исследование экстраклеточных везикул при преэклампсии фокусируется на частицах, вырабатываемых клетками сердечно-сосудистой системы матери (эндотелий, гладкие мышцы сосудов) и крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), а также клетками синцитиотрофобласта [36].

2.3 Иммунопатогенез плацентарной недостаточности

Наиболее частой причиной развития внутриматочной гипоксии, задержки роста, развития плода и его угрожаемых состояний слу-

жит плацентарная недостаточность (ПН) – клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушением ее компенсаторно-приспособительных возможностей под влиянием эндокринных, гипоксических, токсических, инфекционных факторов вследствие акушерской и экстрагени- тальной патологии матери [1–6].

ПН подразделяют на первичную и вторичную, на компенсиро- ванную и декомпенсированную. При компенсированной ПН бере- менность заканчивается родами жизнеспособным ребенком. Де- компенсированная ПН сопровождается ЗВРП и его гипоксией, вплоть до гибели [7, 8]. При ПН наблюдается нарушение транс- портной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, обуславливающих патологию плода и новорожденного. При ПН у беременных наблюдается снижение перфузии органов за счет возрастания чувствительности сосудистых элементов к прес- сорным агентам, активации коагуляционного каскада [9–11]. Жиз- недеятельность плода поддерживается компенсаторными реак- циями, действующими на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях синцитиотрофобласта, основное значение имеют нару- шение созревания плаценты и иммунные расстройства. Деком- пенсированная ПН характеризуется отсутствием компенсаторно- приспособительных реакций хориона на тканевом уровне [12, 13]. В условиях недостаточности синтеза эстрогенов, истощения за- пасов гликогена, угнетения процессов глюконеогенеза, торможе- ния аэробной фазы обмена наступает срыв компенсаторных меха- низмов, что ведет к отклонениям в росте, развитии плода и сказы- вается на его жизнеспособности [14].

Плацента, как взаимосвязывающее звено между организмами матери и плода, является одной из наиболее сложных тканей чело- века. Клетки цитотрофобласта приобретают инвазивные свойства, проникают в миометрий, формируют сосудистые соединения с сосудами матки, перераспределяющими поток материнской крови к плаценте. При формировании ПН имеется неполная инвазия трофобласта в артерии матери, способствующая недостаточной его перфузии [15–17].

При гипоксии уже на ранних сроках беременности происходят изменения, проявляющиеся появлением белков различных функ- циональных категорий на границе раздела между матерью и

плодом, обеднением васкуляризации плаценты, повышением митотического индекса трофобласта [18, 19]. Морфологической субстанцией ЗВРП является недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта (14–17-я неделя беременности) [20, 21], а во II триместре беременности выявлены признаки дисфункции эндотелия: снижение уровней оксида азота и Е-селектина [22], регистрируются нарушения метаболизма плаценты и механизмов его регуляции [23].

В основе плацентарной недостаточности любой этиологии лежат нарушения плацентарного кровообращения, включающие микроциркуляцию и обменные процессы, которые взаимосвязаны и нередко взаимообусловлены [24]. Особенно выраженные нарушения могут наблюдаться в иммунной системе мать-плацента-плод. Немаловажное значение при этом играют изменения количественных параметров иммунной системы на разных этапах гестационного процесса [25]. Иммунорегуляторное действие плаценты, изменение продукции гормонов влияют на функционирование иммунной системы матери в целом, зависят от сроков беременности и могут варьировать в широких пределах.

Беременность сопровождается уменьшением массы тимуса на фоне гипертрофии селезенки и региональных по отношению к матке лимфатических узлов [26]. В I и II триместрах изменяется соотношение CD4+/CD8+ за счет снижения содержания CD4+-лимфоцитов, в I триместре уменьшается количество мононуклеарных клеток и растёт количество В-клеток. К концу беременности количество В-клеток снижается [27].

Количество Т-клеток в крови нормализуется после родов. Продукция антител усиливается на ранних сроках беременности и подавляется на поздних сроках, что отражает определенную иммуносупрессию иммунной системы матери, однако беременность не иммунодефицитное состояние, поскольку сохранен динамический антигенспецифический клеточный и гуморальный иммунный ответ [28].

Поскольку критерием полноценности гомеостатических механизмов репродуктивных процессов является иммунная система, понятно, что нарушения в различных звеньях иммунитета нередко приводят к патологии беременности. В этом плане исследования функциональных особенностей лимфоцитов при таком серьезном

осложнении беременности как ФПН у беременных, рожениц и родильниц, а также у новорожденных от матерей с данной патологией поможет в значительной степени установить причинно-следственную связь фетоплацентарного комплекса (ФПК) от состояния здоровья женщин.

Плацента играет ведущую роль в росте и развитии плода [29-33]. Плацентарные стероиды в основном представлены эстрогенами и прогестероном. Плацентарный 17β-эстрадиол улучшает состояние маточно-плацентарного кровообращения. Дефицит его приводит к активности 17-гидроксилазы, и неспособности превращаться в плаценте. Повышение количества 17β-эстрадиола способствует синтезу и конверсии материнского и фетального ДГЭАС. Эстрогены совместно с прогестероном регулируют механизмы продукции и секреции у плода. Эстриол повышает жизнеспособность и развитие плода. Между 35 и 40 неделями беременности концентрация эстриола повышается, как предвестник родов и финальный внутриматочный выброс стероидов. Плацентарный эстрон способствует повышению и циркуляции материнского и фетального ДГЭАС [34]. Эстрогены способствуют процессам гипертрофии и гиперплазии, обладают лакотропной направленностью [35].

Негеномная первичная активность эстрогенов осуществляется их продукцией в репродуктивной системе женщин. Одним из эффектов эстрогенов является их нейропротекторная активность [36]. Эстрадиол длительно активный эстроген, циркулирующий в крови, с установленной корреляцией с темпом метаболизма. Эстрадиол связывается АФП и ненасыщенными жирными кислотами. Эфиры стероидов также связываются липопротеидами [37]. Установлены взаимосвязи гормонов во влиянии на рост клеток. Так, при гипотиреозе уровень митотического индекса снижается в сравнении с эутиреоидным состоянием, причем тиреоидные гормоны оказывают главный эффект в такой низкой ответной реакции эстрогенов [38]. Эффект эстрогена дает и гликоделин, обладающий иммуносупрессивной активностью. Он служит медиатором дифференциации эндометриальных клеток через рецепторы прогестерона. В опытах *in vivo* выявлена децидуальная взаимосвязь эндогенного прогестерона и ХГ.

Основная биологическая функция прогестерона, продуцирующегося плацентой всю беременность, сконцентрирована на спо-

способности поддерживать миометрий в состоянии покоя. Он контролирует клеточные функции: стимуляцию гликогенеза, метаболизм циклических нуклеотидов, синтез белка и регуляцию клеточного цикла, является основным гормоном беременности, ингибирующим опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения ткани.

Прогестерон – известный индуктор децидуального пролактина, биологически и функционально идентичного гипофизарному, способствует трансформации эндометрия в децидуа, имплантации плодного яйца [18]. Быстрый эффект прогестерона обеспечен естественным блоком G₂ фазы мейоза. Приложение прогестерона в клетке - это индукция М фазы [39]. Под влиянием антигенов плода происходит активация лимфоцитов периферической крови, в них появляются прогестероновые рецепторы, по мере увеличения срока гестации доля их возрастает. Лимфоциты под воздействием ПГ продуцируют медиатор – прогестерон-индуцируемый блокирующий фактор (ПИБФ), приводя к уменьшению синтеза цитокинов, Т-хелперов и снижению активности естественных киллеров, обеспечивая нормальной исход беременности. При привычном невынашивании, угрожающем выкидыше, преждевременных родах доля клеток-рецепторов прогестерона существенно снижена. Прогестероновая недостаточность приводит к нейтрализации ПИБФ антителами, усилению иммунного ответа, влекущего прекращение беременности. Имеются данные о благоприятном воздействии ПГ на регуляцию активности иммунокомпетентных клеток [40].

Кроме стероидов важнейшим гормоном при беременности является хорионический гонадотропин. ХГ, являясь мессенджером рибонуклеиновых кислот при формировании бластомеров, повышается в плазме матери очень рано. Превалирующая роль ХГ отмечена в период овуляции, подготовки эндометрия к nidации оплодотворенной яйцеклетки, развитии бластоцисты, прогрессировании беременности. Нарастающая секреция ХГ и других, направленных на развитие беременности, протеинов стимулируют в свою очередь стероидную продукцию. Формирование цитотрофобласта, затем плаценты, контролируется гипоталамическими релизинг-гормонами и гипоталамо-подобными протеинами-гормонами: ХГ-релизинг-гормон, кортикотропин-релизинг гормон, тиретропин-релизинг-гормон. Они корреспондируют информацию

к гипофизарным гормонам: ХГ, ЛГ, АКТГ и другие [41]. Секреция ХГ стимулируется глюкокортикоидами и ингибируется ДГЭАС, ХГ стимулирует как надпочечниковый, так и плацентарный стероидогенез [42].

Таким образом, гормональный гомеостаз в системе мать-плацента-плод осуществляет обеспечение физиологического развития плода. Пренатальная гипоксия, развивающаяся на фоне различной патологии у матери, сопровождается нарушениями гормонального обеспечения комплекса, степень которых зависит от степени тяжести патологии матери. Страдает не только секреция гормонов, но меняется чувствительность рецепторов, нарушается регуляторная функция гормонов, направленная на развитие и рост плаценты и внутриутробного плода. Степень гормональных нарушений в зависимости от тяжести пренатальной гипоксии детально не изучена, не совсем ясно влияние этих нарушений на постнатальное состояние новорожденных, что обусловило необходимость наших исследований. Гормоны осуществляют связи между многими процессами, обеспечивающими развитие плода, в том числе с системой иммунитета, которые в случаях пренатальной гипоксии также меняются.

К числу контролирующих рост плаценты факторов относится и плацентарный фактор роста, представляющий собой гликопротеид массой 45-50 кД, принадлежащий к подсемейству сосудисто-эндотелиальных факторов роста. Имеются две изоформы плацентарного фактора роста: ПФР-1 и ПФР-2, различающиеся наличием у ПФР-2 гепаринсвязывающего домена. Подобно сосудисто-эндотелиальному фактору роста, плацентарный фактор роста обладает выраженными ангиогенными свойствами. Показано, что плацентарный фактор роста обладает способностью связываться с рецептором сосудисто-эндотелиального фактора роста sFLT-1, однако не связывается с KDR-рецепторами. Эндотелий сосудов и клетки вневорсинчатого цитотрофобласта являются мишенью для действия плацентарного фактора роста. Плацентарный фактор роста обеспечивает пролиферацию клеток вневорсинчатого цитотрофобласта. Высокий уровень экспрессии ФРП обнаружен в плаценте, особенно в ворсинах трофобласта и эндотелиальных клетках вен пуповины. Исследования, проведенные на человеческой плаценте, взятой непосредственно после родов, позволили сделать

вывод, что плацентарный и сосудисто-эндотелиальный факторы роста путем паракринного механизма действия оказывают влияние на эндотелий сосудов. Система сосудисто-эндотелиальных факторов роста, включая плацентарный фактор роста, регулирует рост и функционирование сосудов плаценты. Секретция плацентарного и сосудисто-эндотелиального факторов роста клетками вневорсинчатого цитотрофобласта является сигналом, который инициирует и координирует васкуляризацию в decidua и плаценте во время раннего эмбриогенеза. Локализация в большом количестве мРНК и протеина плацентарного фактора роста в синцитиокапиллярной мембране ворсин плаценты указывает на то, что данный фактор роста выступает как паракринный медиатор формирования кровеносных сосудов плаценты в процессе ангиогенеза. Плацентарный фактор роста обнаруживается в сыворотке материнской крови при физиологически протекающей беременности, его концентрация возрастает с конца первого триместра к концу второго триместра беременности приблизительно в четыре раза. Подобное увеличение концентрации плацентарного фактора роста отражает процесс роста плаценты и соответствующее увеличение объема плацентарного кровообращения. С 28-30 недели беременности до момента родов происходит плавное снижение концентрации данного фактора роста в сыворотке материнской крови, тем не менее его концентрация остается на более высоких уровнях по сравнению с данными конца I триместра беременности.

При беременности складываются своеобразные взаимоотношения организмов матери и плода. Во время гестационного процесса плод развивает собственную иммунологическую компетентность, а материнский организм при помощи маточно-плацентарного комплекса усиливает влияние программ адаптации, что в конечном итоге позволяет сосуществовать двум чужеродным организмам - материнскому и плодovому [43]. Участие иммунной системы матери в контроле гестационного процесса бесспорно, при физиологической беременности иммунная система женщины претерпевает значительные изменения, в основе которых лежит формирование гестационной иммуносупрессии [44, 45].

Состояние иммунной системы является одним из важных критериев полноценности функциональных гомеостатических механизмов беременной, обеспечивающих динамическое равновесие в

системе мать-плацента-плод [46]. Беременность характеризуется появлением плодовых антигенов, которые определяют тот или иной тип иммунного ответа, популяционный состав иммунокомпетентных клеток и их функциональную активность. На каждом этапе гестации имеется определенный количественный уровень популяций и субпопуляций лимфоцитов, отражающий последовательную системную адаптацию к выраженности антигенной нагрузки [47].

Во время беременности и раннего послеродового периода субпопуляции Т-клеток периферической крови меняются [48]. При физиологической беременности в лимфоцитах периферической крови присутствуют рецепторы прогестерона, и доля клеток, содержащих такие рецепторы, возрастает по мере увеличения срока гестации. В случае угрозы прерывания беременности уровень, содержащих рецепторы прогестерона, снижается. Ряд исследователей считают, что увеличение числа рецепторов прогестерона при беременности может быть вызвано присутствием эмбриона, выступающего в роли хорионического аллоантигенного стимулятора [49]. Прогестерон, вырабатываемый в больших количествах при беременности, стимулирует выработку ТГ6. Иммуномодулирующий белок ТГ6 играет большую роль в развитии иммунологической толерантности и экспрессируется в тканях матки, в децидуальных лимфоузлах, дренирующих матку во время беременности. Роль ТГ6 в предотвращении отторжения беременности доказана. Мембранная форма ТГ6 постоянно экспрессируется на поверхности В-лимфоцитов женщин с нормально протекающей беременностью. Секретируемый ТГ6 связывается с рецепторами цитотоксических НК-клеток в месте имплантации и индуцирует их апоптоз. На ранних сроках физиологической беременности отмечается снижение в крови численности CD16+ НК-клеток.

В регуляции иммунологического равновесия во время беременности участвует система цитотоксических НК-клеток. Беременность инактивирует эти клетки и призывает другие клетки на помощь в выживании. При невынашивании беременности цитотоксичность и количество этих клеток бывает повышено. Это приводит к развитию некроза в области интерфазы децидуальной оболочки и трофобласта. CD16- является Fc γ -рецептором, ответственный за антителозависимую клеточную цитотоксичность НК- и Т-

лимфоцитов, а приведенные данные свидетельствуют о подавлении обусловленного антителами цитолиза на начальных этапах гестации [50].

Количество CD16+ НК-клеток достоверно повышается у женщин со спонтанным выкидышем [51]. В первом триместре физиологической беременности популяция лимфоцитов децидуальной оболочки представлена, прежде всего, CD56+ НК-клетками (80%), Т-лимфоцитами (CD3+) (10%) и CD14+ макрофагами (10%). Эти клетки накапливаются в большом количестве в месте имплантации и играют большую роль в модулировании иммунного ответа матери по отношению к плаценте в направлении цитотоксического хелперного ответа 1 типа или супрессивного и стимулирующего рост хелперного ответа второго типа [52].

Основной популяцией лимфоцитов децидуальной оболочки являются НК-клетки особого фенотипа – светлые CD56+CD16-CD3-. Они имеют характерный вид больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ). В отличие от CD56+ клеток периферической крови, децидуальные CD56+ клетки не имеют рецептора к Fc-фрагменту иммуноглобулинов III типа (CD16), а также значимых количеств Fc-рецепторов I и II типов [53].

Показано, что выработка этого фактора усиливается при контакте децидуальных БГЛ с трофобластом. Стимуляторами выработки данного цитокина могут быть ИЛ-1 и ИЛ-2, ГМ-КСФ, вырабатываемый лимфоцитами матери и самим трофобластом, может быть важным аутокринно-паракринным регулятором роста и дифференцировки плаценты. В децидуальной оболочке большинство Т-лимфоцитов сосредотачиваются в больших лимфоидных скоплениях (БЛС) вблизи желез эндометрия, а также в виде внутриэпителиальных лимфоцитов (ВЭЛ) в эпителии желез [54]. В настоящее время предполагаются следующие механизмы защитного действия аллоантител к антигенам плаценты при беременности: подавление клеточно-зависимого иммунитета, подавление цитотоксичности НК-клеток, поддержка роста и дифференцировки трофобласта за счет выработки ГМ-КСФ и М-КСФ, улучшение симптомов аутоиммунных заболеваний.

В результате развития иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом, происходят следующие события:

- Трофобласт пролиферирует, внедряется в ткани матки и поступает в кровоток матери. В результате этого образуются антиотцовские антитела, которые фиксируются на плаценте, обладающие иммуотропным действием, блокируя эфферентное звено иммунного ответа на местном уровне.

- Плацента становится иммунологически привилегированной тканью. Трофобласт выступает также в роли иммуносорбента, связывая антитела, являющиеся иммунорегуляторами, и устанавливая иммунный камуфляж, блокирующий эфферентное звено иммунного ответа.

- К 10 неделям беременности плод становится иммунологическим партнером матери. Данный симбиоз приводит к развитию иммунологического импринтинга в организме матери, который остается на всю жизнь. После установки иммунологического симбиоза между матерью и плодом, система становится исключительно устойчивой к неблагоприятным иммунологическим воздействиям. Гормональные и другие события, запрограммированные на конец беременности, приводят к разрыву иммунологического симбиоза [55].

Нами [56] изучены особенности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови беременных III триместра, рожениц и родильниц с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН). Анализ позволил выявить, что иммунологические параметры у беременных с ФПН существенно отличались от аналогичных данных, выявленных в группе контроля (таблицы 5-7).

Это касалось достоверного увеличения количества зрелых Т CD3+CD19-, CD19+CD3-лимфоцитов, нарастания количества натуральных киллерных клеток CD16+ и CD56+ фенотипов, увеличения количества активированных CD3+HLA DR+ и CD3-HLA DR+клеток, как показателя усиления иммунного ответа на чужеродные антигены гистосовместимости второго класса ($p < 0,05$).

Таблица 5 - Субпопуляционный профиль лимфоцитов периферической крови у беременных с фетоплацентарной недостаточностью (III триместр)

Показатель, %	Группы беременных	
	ФПН (n=30)	Контроль (n=30)
CD3+CD19-	69,01 ± 0,91 *	60,91 ± 0,46
CD4+CD8-	39,54 ± 0,40	40,01 ± 0,46

CD8+CD4-	26,02 ± 0,26	26,34 ± 0,063
CD16+	19,83 ± 0,49*	10,36 ± 0,19
CD3+ CD56+	9,30 ± 0,28*	5,79 ± 0,030
CD3+HLA DR+	20,59 ± 0,02*	13,08 ± 0,49
CD19+CD3-	15,42 ± 0,02*	10,76 ± 0,20
CD25+	22,63 ± 0,020*	12,04 ± 0,20
CD95+	0,45 ± 0,02*	8,0 ± 0,12
CD95+/CD25+	1,29 ± 0,02*	7,21 ± 0,03
ИРИ	3,02 ± 0,19*	0,90 ± 0,01
Примечание:* - p<0,05 относительно контроля		

В то же время регистрировалось снижение количества Т-лимфоцитов, несущих маркер ранней активации CD25+ и маркер апоптоза CD95+ в сравнении с контролем, что приводило к нарастанию индекса апоптоза CD95+/ CD25+ и указывало на нарушения процессов пролиферации и апоптоза при ФПН у беременных (p<0,05). ИРИ, а также количество иммунорегуляторных хелперно-индукторных (CD4+CD8-) и цитотоксических (CD8+CD4-) лимфоцитов практически оставалось на одном уровне с контролем.

В группе рожениц (таблица 6) с ФПН в сравнении с контрольной группой изменения параметров иммунной системы выражались в уменьшении количества зрелых Т- (CD3+CD19-), Т-хелперных (CD4+CD8-) лимфоцитов, увеличении числа натуральных киллерных клеток CD16+CD3+ и CD56+CD3+ фенотипов, в нарастании количества В-клеток антителопродуцентов (CD19+CD3-), цитотоксических CD8+CD4- лимфоцитов, увеличения количества активированных CD3+HLA DR+ и CD3-HLA DR+клеток, уменьшения уровня Т-лимфоцитов, несущих маркеры ранней активации CD25+ и Fas-рецептора CD95+, опосредующего апоптоз (p<0,05). Индекс апоптоза CD95+/CD25+ был ниже (p<0,05). Данные указывают на разбалансировку показателей иммунитета в родах в группе рожениц с ФПН.

Таблица 6 - Субпопуляционный профиль лимфоцитов периферической крови у рожениц с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель, %	Группы рожениц	
	ФПН (n=30)	Контроль (n=30)
CD3+CD19-	56,84 ± 0,31*	65,3 ± 0,20
CD4+CD8-	40,89 ± 0,23*	43,17 ± 0,24

CD8+CD4-	29,40 ± 0,5*	27,2 ± 0,40
CD16+	22,28 ± 0,51*	11,3 ± 0,02
CD3+CD56+	10,26 ± 0,33*	0,10 ± 0,01
CD3+HLA DR+	23,19 ± 0,31*	13,9 ± 0,31
CD19+CD3-	14,5 ± 0,18*	11,38 ± 0,21
CD25+	22,83 ± 0,33*	13,01 ± 0,10
CD95+	0,80 ± 0,01*	7,74 ± 0,11
CD95+/CD25+	0,90 ± 0,05*	7,51 ± 0,02
ИРИ	0,83 ± 0,05*	0,97 ± 0,02
Примечание: * - p< 0,05 относительно контроля		

В группе родильниц с ФПН, обследованных на 3-4 сутки после родов, в сравнении с контрольными данными (таблица 7) в периферической крови регистрировалось уменьшение количества иммунорегуляторных CD4+CD8- и CD8+CD4- лимфоцитов, снижение числа CD95+CD3+ клеток (p<0,05) и отсутствие изменений количества зрелых CD3+CD19+ лимфоцитов.

Таблица 7 - Субпопуляционный профиль лимфоцитов периферической крови у родильниц с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель, %	Группы родильниц	
	ФПН (n=30)	Контроль (n=30)
CD3+CD19-	66,69 ± 0,66	67,10 ± 0,45
CD4+CD8-	35,93 ± 0,25*	47,2 ± 1,25
CD8+CD4-	22,33 ± 0,27*	26,9 ± 1,21
CD3+CD56+	15,93 ± 0,05 *	12,0 ± 0,54
CD3+HLA DR+	6,67 ± 0,13*	4,13 ± 0,26
CD19+CD3-	19,02 ± 0,52*	8,3 ± 0,45
CD3-HLA-DR+	18,72 ± 0,24*	10,3 ± 0,21
CD25+	0,66 ± 0,02*	0,097 ± 0,01
CD95+	0,77 ± 0,05*	5,14 ± 0,23
CD95+/CD25+	1,09 ± 0,08*	0,71 ± 0,01
ИРИ (CD4+/CD8+)	1,62 ± 0,01*	1,75 ± 0,03
Примечание: * - p< 0,05 относительно контроля		

В тоже время тестировано увеличение количества натуральных киллерных клеток обоих фенотипов, В-клеток антителопродуцентов и их активации по HLA-DR+ антигену, увеличение количества активированных CD25+CD3+ лимфоцитов и индекса апоптоза (p<0,05). ИРИ был достоверно ниже данных группы контроля.

В отличие от нормы во всех группах обследованных при ФПН регистрировалось увеличение количества натуральных киллеров CD16+ и CD56+, осуществляющих киллинговый эффект; нарастание количества В-клеток антителопродуцентов (CD19+CD3-); увеличение количества Т- и В-лимфоцитов с HLA-DR+ антигеном (беременные, роженицы) и только В- (родильницы); снижение количества клеток, несущих маркеры ранней активации CD25+ и апоптоза CD95+ (беременные, роженицы) и CD95+ (родильницы), увеличение количества клеток с CD25+ маркером (родильницы); нарастание общего количества зрелых Т-лимфоцитов (беременные), снижение их числа (роженницы), не меняющееся количество (родильницы); отсутствие изменений количества иммунорегуляторных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов у беременных, снижение их числа у родильниц и разнонаправленность результатов в группе рожениц.

Также были исследованы основные показатели локализации активационных маркеров CD25+, CD95+ на CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+ лимфоцитах периферической крови беременных, рожениц, родильниц с ФПН (таблица 8).

Таблица 8 - Локализация активационных маркеров CD25+, CD95+ на лимфоцитах периферической крови беременных с ФПН

Показатель, %	Группы беременных	
	С ФПН	Контрольная
CD3+CD25+	10,88±0,24*	2,06±0,03
CD4+CD25+	11,3±0,55*	0,66±0,05
CD8+CD25+	11,48±0,53*	1,15±0,02
CD16+CD25+	11,04±0,21*	0,76±0,01
CD56+CD95+	5,18±0,22*	3,55±0,06
CD3+CD95+	8,69±0,35*	2,35±0,004
CD4+CD95+	8,96±0,37*	13,95±0,46
CD8+CD95+	10,35±0,54*	12,66±0,28
CD16+CD95+	12,66±0,24*	8,82±0,16
CD56+CD95+	7,12±0,27*	2,7±0,03
Примечание:* - $p < 0,05$ относительно контроля		

У беременных с ФПН (таблица 9) отмечались различия показателей экспрессии CD25+, CD95+ на клетках.

Так, локализация активационного маркера CD25+ на CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+ лимфоцитах у беременных с ФПН была достоверно выше, нежели в контрольной группе беременных ($p < 0,05$). Экспрессия активационного маркера CD95+ была досто-

верна высокой нежели в контроле на CD3+, CD16+, CD56+ лимфоцитах ($p<0,05$). На клетках CD4+, CD8+ локализация CD95+ маркера была сниженной ($p<0,05$).

Таблица 9 - Локализация активационных маркеров CD25+, CD95+ на лимфоцитах периферической крови рожениц с ФПН

Показатель, %	Группы беременных	
	с ФПН	Контрольная
CD3+CD25+	9,26±0,08*	10,46±0,03
CD4+CD25+	4,9±0,12*	3,83±0,03
CD8+CD25+	10,3±0,35*	4,70±0,04
CD16+CD25+	7,81±0,14*	1,08±0,01
CD56+CD95+	6,60±0,19*	3,55±0,06
CD3+CD95+	25,89±1,95*	0,35±0,004
CD4+CD95+	7,78±0,05*	3,45±0,03
CD8+CD95+	6,2±0,04*	8,05±0,07
CD16+CD95+	9,52±0,10*	2,85±0,02
CD56+CD95+	3,55±0,06*	2,7±0,03
Примечание:* - $p<0,05$ относительно контроля		

ФПН у беременных приводила к активации CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+ лимфоцитов периферической крови по CD25+, что указывало на усиление экспрессии на этих клетках маркера к альфа цепи ИЛ-2 и нарастанию функциональной активности. Локализация на клетках Fas рецептора CD95+, опосредующего апоптоз, была усиленной на CD3+, CD16+, CD56+ лимфоцитах, что свидетельствовало о готовности зрелых Т-, натуральных киллеров CD16+, CD56+ к гибели и сниженной на CD4+, CD8+ лимфоцитах, осуществляющих иммунорегуляторные функции.

В группе рожениц ФПН (таблица 10) вызывала усиление экспрессии ИЛ-2 (CD25+) на CD4+, CD8+, CD16+, CD56+ лимфоцитах периферической крови и снижение на CD3+ клетках в сравнении с контролем ($p<0,05$), что указывало на изменение функции клеток при ФПН на системном уровне.

Таблица 10 - Локализация активационных маркеров CD25+, CD95+ на лимфоцитах периферической крови родильниц с ФПН

Показатель, %	Группы беременных	
	с ФПН	Контрольная
CD3+CD25+	8,00±0,37*	1,80±0,3
CD4+CD25+	8,62±0,31*	0,68±0,01

CD8+CD25+	7,17±0,27*	1,22±0,02
CD16+CD25+	4,20±0,31*	0,80±0,02
CD56+CD95+	6,6±0,27*	1,30±0,02
CD3+CD95+	6,48±0,17*	1,84±0,12
CD4+CD95+	13,55±0,46*	14,0±0,03
CD8+CD95+	8,97±0,16*	12,90±0,10
CD16+CD95+	8,01±0,30*	7,94±0,04
CD56+CD95+	8,33±0,18*	1,42±0,20
Примечание:* - p< 0,05 относительно контроля		

Локализация CD95+ маркера, осуществляющего апоптоз, в группе рожениц с ФПН также была повышена на всех исследуемых иммунокомпетентных клетках периферической крови ($p<0,05$) и свидетельствовала о готовности этих лимфоцитов к ги-бели.

В группе родильниц с ФПН (таблица 11) в сравнении с контрольными данными вызывала усиление экспрессии маркера альфа цепи ИЛ-2 (CD25+) на CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+ лимфоцитах периферической крови ($p<0,05$), что свидетельствовало об изменении активации этих клеток и усилении их функций.

Таблица 11 - Локализация активационных маркеров CD25+, CD95+ на лимфоцитах плодовой части пуповинной крови новорожденных от матерей с ФПН

Показатель, %	Пуповинная кровь (плодовая часть) от матерей	
	с ФПН	Контроль
CD3+CD25+	11,33±0,58*	6,43±0,15
CD4+CD25+	7,90±0,26*	6,0±0,20
CD8+CD25+	14,46±0,54*	7,22±0,002
CD16+CD25+	9,62±0,56*	0,7±0,04
CD56+CD95+	7,47±0,39*	0,65±0,05
CD3+CD95+	7,43±0,29*	3,5±0,07
CD4+CD95+	6,37±0,39*	8,95±0,03
CD8+CD95+	10,05±0,23*	1,64±0,04
CD16+CD95+	7,87±,59*	0,15±0,004
CD56+CD95+	6,39±0,30*	0,05±0,001
Примечание:* - p< 0,05 относительно контроля		

Локализация Fas рецептора CD95+, опосредующего апоптоз, при ФПН в группе родильниц отличалась разноплановостью, в частности, она была увеличенной в сравнении с контролем на CD3+, CD56+ лимфоцитах крови, сниженной на цитотоксических CD8+ лимфоцитах ($p<0,05$) и не отличалась среди CD4+, CD16+ лимфоцитов. Таким образом, исследования функциональной ак-

тивности лимфоцитов периферической крови женщин, осуществляемое по локализации активационных маркеров CD25+, CD95+, позволило выявить при ФПН значительные изменения функций этих клеток во всех исследуемых группах (беременные, роженицы, родильницы) на системном уровне в сравнении с аналогичными данными контроля. Имела место неконтролируемая ранняя активация иммунокомпетентных лимфоцитов и их возрастающая готовность к гибели (апоптозу).

На локальном уровне, в плодовой части пуповинной крови новорожденных, родившихся от матерей с ФПН, в отличие от аналогичных данных контрольной группы, было определены следующие изменения (таблица 11). ФПН вызывала увеличение экспрессии ИЛ-2 (CD25+) на всех исследуемых клетках плодовой части пуповинной крови в отличие от аналогичных данных группы сравнения ($p < 0,05$) и свидетельствовала о ранней активации этих клеток и напряженности иммунного ответа. Т.е. локально у новорожденных, родившихся от матерей с ФПН иммунная система была активирована по CD25+ маркеру.

По локализации CD95+ маркера, опосредующего апоптоз, она также была увеличенной на CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+ лимфоцитах, свидетельствуя о готовности этих клеток к апоптозу ($p < 0,05$), но несколько сниженной на CD4+ лимфоцитах ($p < 0,05$). Т.е. у новорожденных, родившихся от матерей с ФПН, иммунная система отличалась от аналогичных показателей нормы поломками функциональной активности иммунокомпетентных клеток, которые заключались в усиленной ранней активации этих клеток и дальнейшей готовности их к гибели.

На основании полученных данных исследования функциональной активности иммунокомпетентных клеток можно констатировать прямую причинно-следственную связь ФПК от состояния здоровья беременных, рожениц и родильниц. Было установлено, что осложнение беременности ПН формирует нарушение адаптации организма беременных, рожениц, родильниц, вызывая серьезные отклонения в работе иммунной системы женщин. Выявлена повышенная ранняя активация иммунокомпетентных клеток (по CD25+), а также нарушение апоптотических механизмов (по CD95+ на системном и локальном уровнях, которые изменяют функции этих клеток и влияют на работу иммунной системы в це-

лом. Установленные изменения приводят к нарушению (поломкам) иммунитета у новорожденных, родившихся от матерей с ПН.

Сопоставление субпопуляционного профиля лимфоцитов пуповинной крови беременных контрольной группы (таблица 12) выявило в плодовой части снижение общего количества зрелых CD3+CD19-, иммунорегуляторных CD4+CD8-, CD8+CD4- Т-лимфоцитов, и снижение количества натуральных киллерных клеток CD16+CD3+ и CD56+CD3+ фенотипов ($p < 0,05$).

Таблица 12 - Субпопуляционный профиль лимфоцитов материнской и плодовой части пуповинной крови от беременных контрольной группы

Показатель, %	Пуповинная кровь от матерей	
	Материнская часть	Плодовая часть
CD3+CD19-	64,26 ± 0,89*	48,889 ± 0,06
CD4+CD8-	37,98 ± 0,15*	30,42 ± 0,07
CD8+CD4-	24,79 ± 0,05*	18,2 ± 0,02
CD16+CD3+	10,21 ± 0,01*	8,83 ± 0,03
CD56+CD3+	5,1 ± 0,12*	3,71 ± 0,04
CD19+CD3-	15,05 ± 0,48*	9,33 ± 0,08
CD3+HLA-DR+	10,45 ± 0,15*	5,71 ± 0,03
CD3-HLA-DR+	13,99 ± 0,13*	10,67 ± 0,04
CD25+CD3+	2,41 ± 0,009*	0,75 ± 0,01
CD95+CD3+	0,84 ± 0,007*	1,17 ± 0,09
CD95+/CD25+	0,35 ± 0,004*	1,56 ± 0,07
CD4+/CD8+	1,53 ± 0,003*	1,67 ± 0,001
Примечание: * - $p < 0,05$		

Кроме того, отмечалось снижение количества CD19+CD3- клеток, количества активированных CD3+HLA-DR+, CD3-HLA-DR+ лимфоцитов, снижение количества Т-лимфоцитов с активационным маркером CD25+ ($p < 0,05$). В плодовой части в отличие от материнской выявлено увеличение количества Т-клеток с CD95+ маркером, индекса апоптоза и ИРИ ($p < 0,05$). Увеличение последних показателей, по-видимому, обусловлено отторжением плода во время операции. То есть, в контрольной группе отмечено снижение активации Т-, В-, НК-клеток, снижение выработки В-клеток антителопродукторов, уменьшение количества клеток, осуществляющих киллинговый эффект (цитотоксические Т-, натуральные киллерные клетки обеих фенотипов), что направлено на сохранение плода.

При ФПН (таблица 13), наоборот, в плодовой части отмечалось достоверное увеличение количества CD8+CD4-, CD16+CD3+ и CD56+CD3+ фенотипов, проникающих через плацентарный барьер и способствующих повреждению плода; увеличение количества В-лимфоцитов (CD19+CD3-), активации В- и НК-клеток, увеличение количества клеток, опосредующих апоптоз, сопровождающееся увеличенным индексом апоптоза, а так же снижением числа Т-клеток, несущих маркер ранней активации CD25.

Таблица 13 - Субпопуляционный профиль лимфоцитов материнской и плодовой части пуповинной крови от беременных с ПН

Показатель, %	Пуповинная кровь от матерей с ФПН	
	Материнская часть	Плодовая часть
CD3+CD19-	55,56 ± 0,82*	51,51 ± 1,03
CD4+CD8-	35,95 ± 0,54	34,99 ± 0,49
CD8+CD4-	19,71 ± 0,41*	22,69 ± 0,22
CD16+CD3+	13,0 ± 0,28*	14,0 ± 0,22
CD56+CD3+	5,53 ± 0,13*	6,80 ± 0,36
CD19+CD3-	13,69 ± 0,40*	15,04 ± 0,40
CD3+HLA-DR+	10,16 ± 0,42*	8,49 ± 0,37
CD3-HLA-DR+	13,23 ± 0,50*	15,06 ± 0,58
CD25+CD3+	1,13 ± 0,09*	0,54 ± 0,04
CD95+CD3+	0,81 ± 0,03*	0,93 ± 0,04
CD95+/CD25+	1,35 ± 0,10	1,72 ± 0,37
CD4+/CD8+	1,85 ± 0,03*	1,55 ± 0,02
Примечание: * - p < 0,05		

Исследования функциональных свойств материнской и плодовой части пуповинной крови, осуществляемые по локализации активационных маркеров CD25+, CD95+ представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14 - Локализация активационных маркеров CD25+, CD95+ на лимфоцитах пуповинной крови от матерей контрольной группы

Показатель, %	Пуповинная кровь контрольной группы	
	Материнская часть	Плодовая часть
CD3+ CD19-/CD25+	3,70 ± 0,04*	6,43 ± 0,15
CD4+ CD8-/CD25+	3,55 ± 0,05*	6,00 ± 0,20
CD8+ CD4-/CD25+	6,15 ± 0,17*	7,22 ± 0,002
CD16+ CD3+/CD25+	0,91 ± 0,02*	0,70 ± 0,04
CD56+ CD3+/CD25+	0,40 ± 0,05*	0,65 ± 0,05

CD3+ CD19-/CD95+	1,55 ± 0,01*	3,50 ± 0,07
CD4+ CD8-/CD95+	7,21 ± 0,26*	8,95 ± 0,03
CD8+ CD4-/CD95+	5,31 ± 0,37*	1,64 ± 0,04
CD16+ CD3+/CD95+	0,13 ± 0,003*	0,15 ± 0,004
CD56+ CD3+/CD95+	0,02 ± 0,001*	0,05 ± 0,001
Примечание: * - p < 0,05 между группами		

Результаты исследования позволили выявить увеличение локализации маркера ранней активации CD25+ на CD3+CD19-, CD4+CD8-, CD8+CD4-, CD56+CD3+ лимфоцитах плодовой части в сравнении с аналогичными данными в материнской (p < 0,05). Полученные данные указывают на усиление процесса пролиферации клеток и увеличение их функциональных свойств. Локализация CD25+ на CD16+CD3+ была достоверно снижена (p < 0,05), определяя снижение функций CD16+CD3+ лимфоцитов.

Таблица 15 - Локализация активационных маркеров CD25+, CD95+ на лимфоцитах пуповинной крови от матерей с ПН

Показатель, %	Пуповинная кровь от матерей с ФПН	
	Материнская часть	Плодовая часть
CD3+ CD19-/CD25+	10,0 ± 0,19*	11,33 ± 0,58
CD4+ CD8-/CD25+	9,30 ± 0,09*	7,90 ± 0,26
CD8+ CD4-/CD25+	11,84 ± 0,23*	14,46 ± 0,54
CD16+ CD3+/CD25+	9,38 ± 0,35	9,62 ± 0,56
CD56+ CD3+/CD25+	9,57 ± 0,41*	7,47 ± 0,39
CD3+ CD19-/CD95+	9,65 ± 0,27*	7,43 ± 0,29
CD4+ CD8-/CD95+	11,63 ± 0,32*	6,37 ± 0,39
CD8+ CD4-/CD95+	7,32 ± 0,27*	10,05 ± 0,23
CD16+ CD3+/CD95+	6,22 ± 0,22*	7,87 ± 0,59
CD56+ CD3+/CD95+	3,81 ± 0,16*	6,39 ± 0,30
Примечание: * - p < 0,05 между группами		

Локализация Fas рецептора CD95+ на лимфоцитах плодовой части контрольной группы позволила выявить увеличение экспрессии CD95+ на CD3+CD19-, CD4+CD8-, CD16+CD3+, CD56+CD3+ лимфоцитах (p < 0,05), характеризуя усиление готовности клеток к апоптозу, что способствовало регуляции процесса пролиферации лимфоцитов у плода. На CD8+CD4- лимфоцитах плодовой части локализация CD95+ была достоверно меньше, нежели в материнской. Возможно, это связано с цитотоксическими свойствами CD8+лимфоцитов. Т.е. в контрольной группе женщин в плодовой части пуповинной крови в отличие от материнской установлено

увеличение ранней активации CD3+, CD4+, CD8+, CD56+ лимфоцитов по CD25+, а также усиление готовности CD3+, CD4+, CD16+, CD56+ клеток к апоптозу по CD95+.

Сравнительный анализ между данными контрольной и основной групп представлены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16 - Субпопуляционный профиль лимфоцитов пуповинной крови при ПН

Показатель, %	Пуповинная кровь			
	Материнская часть		Плодовая часть	
	Контроль	ПН	Контроль	ПН
CD3+CD19-	64,26 ± 0,89	55,56 ± 0,82*	48,889 ± 0,06	51,51 ± 1,03*
CD4+CD8-	37,98 ± 0,15	35,95 ± 0,54*	30,42 ± 0,07	34,99 ± 0,49*
CD8+CD4-	24,79 ± 0,05	19,71 ± 0,41*	18,2 ± 0,02	22,69 ± 0,22*
CD16+CD3+	10,21 ± 0,01	13,0 ± 0,28*	8,83 ± 0,03	14,0 ± 0,22*
CD56+CD3+	5,1 ± 0,12	5,53 ± 0,13*	3,71 ± 0,04	6,80 ± 0,36*
CD19+CD3-	15,05 ± 0,48	13,69 ± 0,40*	9,33 ± 0,08	15,04 ± 0,40*
CD3+HLA-DR+	10,45 ± 0,15	10,16 ± 0,42	5,71 ± 0,03	8,49 ± 0,37*
CD3-HLA-DR+	13,99 ± 0,13	13,23 ± 0,50	10,67 ± 0,04	15,06 ± 0,58*
CD25+CD3+	2,41 ± 0,009	1,13 ± 0,09*	0,75 ± 0,01	0,54 ± 0,04*
CD95+CD3+	0,84 ± 0,007	0,81 ± 0,03	1,17 ± 0,09	0,93 ± 0,04*
CD95+/CD25+	0,35 ± 0,004	1,35 ± 0,10*	1,56 ± 0,07	1,72 ± 0,37
CD4+/CD8+	1,53 ± 0,003	1,85 ± 0,03*	1,67 ± 0,001	1,55 ± 0,02*

Примечание:* - p < 0,05

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов при ПН в материнской части пуповинной крови позволил установить достоверное снижение количества зрелых CD3+, CD4+, CD8+T-лимфоцитов, CD19+, CD25+, с одновременным увеличением количества CD16+, CD56+ лимфоцитов (p<0,05). Было отмечено отсутствие различий между группами количества CD3+HLA-DR+, CD3-HLA-DR+, CD95+ лимфоцитов в сравнении с контролем (p<0,05). При этом индекс апоптоза при ПН был значительно выше (p<0,05). Т.е. при ПН имеют место отклонения в перераспределении и миграции лимфоцитов материнской части пуповинной крови, что вызывало количественный дефицит зрелых T-, иммуно-регуляторных, T-хелперных и T-супрессорно-цитотоксических лимфоцитов, В-клеток антителопродуцентов, а также, снижение числа T-лимфоцитов, несущих маркер ранней активации CD25+. Натуральные киллеры CD16+, CD56+, наоборот, при ПН были выше, чем в контроле

($p < 0,05$), а количество активированных Т-, В-, и NK- клеток по HLA-DR маркеру не выявило достоверных различий.

В плодовой части пуповинной крови при ПН было выявлено достоверное увеличение числа CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+, CD19+, увеличение количества активированных Т-, В-, и NK-клеток по HLA-DR ($p < 0,05$), снижение количества CD25+ и CD95+ клеток, а также ИРИ ($p < 0,05$). При исследовании функциональных свойств лимфоцитов материнской и плодовой частей пуповинной крови при плацентарной недостаточности были выявлены однотипные изменения (таблица 17).

Таблица 17 – Экспрессия активационных маркеров CD25+, CD95+ на лимфоцитах пуповинной крови при ПН

Показатель, %	Пуповинная кровь			
	Материнская часть		Плодовая часть	
	Контроль	ПН	Контроль	ПН
CD3+CD25+	3,70 ± 0,04	10,0 ± 0,19*	6,43 ± 0,15	11,33 ± 0,58*
CD4+CD25+	3,55 ± 0,05	9,30 ± 0,09*	6,00 ± 0,20	7,90 ± 0,26*
CD8+CD25+	6,15 ± 0,17	11,84 ± 0,23*	7,22 ± 0,002	14,46 ± 0,54*
CD16+CD25+	0,91 ± 0,02	9,38 ± 0,35*	0,70 ± 0,04	9,62 ± 0,56*
CD56+CD25+	0,40 ± 0,05	9,57 ± 0,41*	0,65 ± 0,05	7,47 ± 0,39*
CD3+CD95+	1,55 ± 0,01	9,65 ± 0,27*	3,50 ± 0,07	7,43 ± 0,29*
CD4+CD95+	7,21 ± 0,26	11,63 ± 0,32*	8,95 ± 0,03	6,37 ± 0,39*
CD8+CD95+	5,31 ± 0,37	7,32 ± 0,27*	1,64 ± 0,04	10,05 ± 0,23*
CD16+CD95+	0,13 ± 0,003	6,22 ± 0,22*	0,15 ± 0,004	7,87 ± 0,59*
CD56+CD95+	0,02 ± 0,001	3,81 ± 0,16*	0,05 ± 0,001	6,39 ± 0,30*

Примечание: * - $p < 0,05$

При плацентарной недостаточности увеличена локализация CD25+ маркера ранней активации, ответственного за процессы пролиферации клеток, на CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+ лимфоцитах как в материнской, так и в плодовой частях, что указывает на увеличение пролиферативной активности зрелых Т-, хелперно-индукторных, супрессорно-цитотоксических Т-лимфоцитов, а также увеличению функций натуральных киллерных лимфоцитов при ПН ($p < 0,05$).

Локализация CD95+ маркера, опосредующего апоптоз, была достоверно увеличенной на лимфоцитах как материнской, так и плодовой частей пуповинной крови при ПН в сравнении с контролем

($p < 0,05$). Это касалось зрелых Т-, супрессорно-цитотоксических Т-, натуральных киллерных клеток CD16+CD56+ фенотипов, что свидетельствовало о готовности данных клеток к гибели ($p < 0,05$).

Исключение составили CD4+CD8-хелперно-индукторные Т-лимфоциты, осуществляющие протективный иммунный ответ, у которых апоптотические процессы различались между плодовыми и материнскими клетками пуповинной крови. В материнской части функции хелперно-индукторных Т по CD95+ маркеру были повышены, а в плодовой части – снижены. Т.е. при ПН тестирована разнонаправленность апоптотических механизмов, осуществляемая CD4+CD8- клетками. Не исключено, что это может быть связано с уменьшением функциональной активности данного пула клеток в материнской части пуповинной крови контроля ($p < 0,05$). При ФПН в плодовой части отмечалось нарастание локализации CD25+ на CD3+CD19-, CD8+CD4- и снижение активационных молекул на CD4+CD8- и CD56+CD3+ лимфоцитах в сравнении с материнской, что указывает на разноплановость изменений функциональной активности лимфоцитов при ЗРП и отличии ее от аналогичных данных контроля ($p < 0,05$).

Установлено отсутствие изменений на CD16+CD3+ клетках. Локализация CD95+ маркера на лимфоцитах плодовой части пуповинной крови при ЗРП на фоне ФПН отличалась от аналогичных данных, выявленных в материнской части снижением локализации CD95+ на CD3+CD19-, CD4+CD8- лимфоцитах, увеличением на CD8+CD4-, CD16+CD3+, CD56+CD3+ лимфоцитах ($p < 0,05$). Т.е. при ФПН в плодовой части пуповинной крови в отличие от данных, выявленных в материнской, функции исследуемых лимфоцитов значительно отличались от аналогичных данных контрольной группы. Т.е. все параметры иммунной системы, ответственные за активацию иммунных реакций при ФПН были направлены на повреждение и отторжение плода. Выявленные сдвиги могут быть расценены как критерии неблагоприятия ЗРП при ФПН.

Анализ результатов таблицы 18 позволил установить, что в периферической крови беременных с ПН тестировано увеличение как общего перфоринового числа, так и повышенный уровень продукции перфорина отдельными клетками (CD3+Perf+, CD8+ Perf+, CD16+Perf+, CD56+Perf+) достоверно превышающее аналогичные данные, выявленные при физиологической беременности ($p < 0,05$).

Таблица 18 - Внутриклеточная продукция перфорина лимфоцитами периферической крови беременных с ПН

Показатель, %	Периферическая кровь беременных	
	ПН	Контрольная
CD3+ Perf+	10,57 ± 0,17*	3,78 ± 0,61
CD4+ Perf+	4,98 ± 0,13*	8,74 ± 0,82
CD8+ Perf+	13,34 ± 0,82*	5,76 ± 0,31
CD16+ Perf+	9,08 ± 0,08*	5,32 ± 0,84
CD56+ Perf+	9,85 ± 0,30*	3,28 ± 0,42
Общее перфориновое число	47,82 ± 0,37*	26,88 ± 0,24

Примечания: * - p<0,05

При этом на системном уровне при ПН показатели превышали данные контроля в 1,77 раз, в 2,8, в 2,32, в 1,71, в 3.0 раза соответственно. Это указывает на то, что при ПН в периферической крови беременных в сравнении с нормой тестируется повышенный уровень продукции иммунокомпетентными клетками пороформирующих белков, оказывающих цитотоксический эффект на клетки-мишени, что, возможно, лежит в основе патогенетических механизмов ПН. При этом внутриклеточная продукция перфорина иммунорегуляторными CD4+ Perf+ клетками, осуществляющих протективный иммунный ответ при ПН отличалась от аналогичных данных контроля снижением в 1,76 раз (p<0.05).

На локальном уровне (таблица 19), в плодовой части пуповинной крови беременных с ПН общее перфориновое число было также повышенным, как и в периферической крови в сравнении с данными контроля соответственно в 1,75 раз, а на уровне отдельных клеток среди CD3+ Perf+-в 1,32 раза, CD16+ Perf+-в 13,68 раз, CD56+ Perf+-в 8,99 раз (p<0,05), что указывает на цитотоксический эффект данных клеток. Т.е. на локальном уровне при ПН внутриклеточная продукция перфорина осуществлялась зрелыми Т- и натуральными киллерными клетками обеих фенотипов.

Таблица 19 - Внутриклеточная продукция перфорина лимфоцитами пуповинной крови беременных с ПН

Показатель, %	Пуповинная кровь беременных	
	ПН	Контрольная
CD3+ Perf+	12,0 ± 0,05*	9,11 ± 0,09
CD4+ Perf+	6,83 ± 0,20*	7,55 ± 0,06
CD8+ Perf+	6,29 ± 0,28*	7,95 ± 0,03

CD16+ Perf+	9,17 ± 0,16*	0,67 ± 0,04
CD56+ Perf+	8,9 ± 0,30*	0,99 ± 0,04
Общее перфориновое число	43,19 ± 0,25*	24,6 ± 0,07
Примечания: * - p<0,05		

Иммунорегуляторные CD4+ Perf+, CD8+ Perf+ лимфоциты пуповинной крови при ПН отличались от аналогичных данных контроля более сниженной внутриклеточной продукцией перфоририна (p<0,05). Эти данные соответственно были меньше в 1,1 и 1,26 раз. Т.е. в плодовой части пуповинной крови при ПН мощный цитотоксический эффект на клетки-мишени осуществляли преимущественно зрелые Т- и натуральные киллерные лимфоциты CD16+, CD56+ фенотипов в сравнении с нормой.

Таким образом, осложнение течения беременности ФПН нарушает адаптацию организма женщин, вызывая серьезные отклонения функций иммунной системы у беременных, рожениц и родильниц. Выявлено увеличение ранней активации лимфоцитов на системном уровне (периферическая кровь) у беременных III триместра, рожениц и родильниц с ФПН, а также нарушение механизмов апоптоза (по CD95+), сопровождаемое поломками иммунитета локально. Это находит отражение в изменении функций лимфоцитов у новорожденных. Установлено увеличение активации по CD25+ CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+ иммунокомпетентных клеток, а также готовность к гибели (по CD95+) среди CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+ лимфоцитов плодовой части пуповинной крови.

На локальном уровне в пуповинной крови однонаправленные изменения функций лимфоидных клеток отмечались как в плодовой, так и материнской части, за исключением хелперно-индукторных Т-лимфоцитов, функции которых были различны. Субпопуляционный профиль лимфоцитов в материнской части пуповинной крови отличался от такового в плодовой снижением количества зрелых Т-, иммунорегуляторных, хелперно-индукторных и цитотоксических Т-лимфоцитов, снижением количества клеток антитело-продуцентов, отсутствием различий по отношению к контролю активированных Т-, В- и НК-клеток. При этом количество Т-клеток с маркером ранней активации CD25+ было одинаково сниженным как в материнской, так и плодовой части пуповинной крови, но количество натуральных киллерных клеток

CD16+ и CD56+ было одинаково повышенным, по сравнению с контролем, в обеих частях пуповинной крови.

Анализ результатов исследования позволил установить, что осложнение течения беременности ПН вызывает глубокие нарушения в иммунной системе женщин в отношении функциональной цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток, оцениваемой по результатам внутриклеточной продукции пороформирующего белка перфорина как на системном, так и локальном уровнях. В отличие от физиологически протекающей беременности при ПН формируется повышенный внутриклеточный синтез пороформирующего белка перфорина, тестируемый увеличением общего перфоринового числа (периферическая и пуповинная кровь), усилением внутриклеточной продукции перфорина зрелыми Т-лимфоцитами, натуральными киллерными клетками обеих фенотипов (периферическая и пуповинная кровь), а также супрессорно-цитотоксическими CD8+ лимфоцитами (периферическая кровь), которые осуществляют цитотоксический эффект клеток-мишеней.

2.4 ИММУНОПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

2.4.1 Системный воспалительный ответ

В настоящее время в структуре причин материнской смертности в мире инфекционные факторы находятся на третьем месте и обуславливают до 15% всех материнских потерь [1, 2].

Известно, что в основе понимания сепсиса и септического шока (СШ) лежит синдром системного воспалительного ответа (ССВО). Термин был введен в клиническую практику в 1991 г. R. Bone для унификации и систематизации этапов инфекционного процесса.

ССВО (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) – неспецифическая реакция организма на инфекционные и неинфекционные агенты; скрининговая категория, характеризующаяся несколькими критериями (достаточно двух): гипертермией (гипотермией), тахикардией, тахипноэ, лейкоцитозом (лейкопенией).

Одновременно был введен также термин «Cars» синдром системного компенсированного противовоспалительного ответа (compensatory anti-inflammatory response syndrome). При сбалан-

сированном течении процесса Cars подавляет системную воспалительную реакцию (СВР), при чрезмерной выраженности – индуцирует глубокую иммунодепрессию на поздних стадиях ССВО.

К настоящему времени известны этапы развития ССВО, возможной бактериальной транслокации, полиорганной недостаточности (ПОН).

Изучено влияние синдрома на гемостаз, развитие тромбофилических состояний. В то же время проявления ССВО применительно к различным осложнениям в акушерской клинике изучены недостаточно [3].

Известно, что основу патогенеза ССВО составляет генерализованная продукция провоспалительных цитокинов (преимущественно фактор некроза опухоли - TNF- α , IL-16, IL-6, IL-8, IL-10). При этом ведущая роль в синдроме дисфункции эпителия (СДЭ) принадлежит TNF- α и IL-6 [4, 5]. В основе нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, запускаемого рядом триггерных факторов, весьма значимая роль, вероятно, принадлежит генетической детерминированности. При небольшой агрессивности иницирующего агента (физиологическая беременность) активность цитокинов уравнивается их антагонистами, и процесс останавливается на этой фазе. При преобладании активности цитокинов ситуация прогрессирует, в кровотоке возрастает содержание острофазовых белков и цитокинов, неуклонно повышается уровень TNF и эндотоксина [6-8]. Особая роль в патогенезе сепсиса принадлежит TLR (толл-подобным рецепторам), способным распознавать практически все основные типы патогенных агентов.

Беременность является состоянием умеренно выраженного (компенсированного) воспалительного ответа и окислительного стресса, что подтверждается обнаружением маркеров воспаления и свободных радикалов в системной циркуляции, повышением уровня активности супероксиддисмутазы и продуктов перекисного окисления липидов [9, 10]. У здоровых беременных выявляется активация комплемента, являющаяся частью нормальной острофазовой реакции на беременность; наблюдаются гранулоцитоз, моноцитоз, изменение активности лейкоцитов, повышение уровня циркуляции эндотелиоцитов, провоспалительных цитокинов.

Процессы воспаления выполняют интегральную роль в динамике беременности, при созревании шейки матки, разрыве плодных оболочек и регуляции маточных сокращений. Ближе к родам в амниотической жидкости нарастает количество провоспалительных цитокинов, простагландинов. Увеличивается синтез TNF- α в амнионе, хорионе, децидуальной оболочке, наиболее выраженный при хориоамнионите и преждевременных родах, особенно ассоциированных с бактериальным вагинозом. В шейке матки происходит привлечение субпопуляций лейкоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Лейкоцитоз в пределах миометрия и синтез цитокинов играют важную роль в регуляции родовой деятельности и ее прогрессировании. Миометрий также участвует в создании локального провоспалительного статуса в родах. Полагают, что изменение функции противовоспалительных цитокинов во время родов (понижение их активности) вырабатывалось эволюционно при нормальной активации воспалительного процесса, необходимого для физиологического родового акта.

Фундаментальные исследования установили, что системное воспаление играет ключевую роль в развитии значительно большего количества процессов, чем считалось ранее. ССВО участвует в ситуациях привычной потери беременности (ППБ), преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ), эмболии амниотической жидкостью (ЭАЖ), развитии преэклампсии (ПЭ), HELLP-синдрома, острого гнойного гестационного пиелонефрита, ДВС-синдрома, антифосфолипидного синдрома, метаболического синдрома, синдрома недостаточности плаценты [11-13].

Пусковыми агентами развития синдрома воспалительной реакции могут явиться как инфекционные, так и неинфекционные факторы (рисунок 17).

Дисфункция иммунной системы начинает формироваться на этапе доиммунного воспаления. Реализация простого фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами, увеличение синтеза лизоцима активированными нейтрофилами и моноцитами, лизис бактерий и запуск фрагментами бактериальной деградации альтернативного пути активации комплемента (обычно манифестируется снижением концентрации в плазме крови С3-компонента комплемента); выброс клетками PGE, лейкотриенов, тромбоксанов, других произ-

водных арахидоновой кислоты, кислородный взрыв в фагоцитах с повышением продукции активных форм кислорода, других свободных радикалов и оксида азота, что сопровождается повышением проницаемости сосудов; начало секреции «провоспалительных» цитокинов и широкого репертуара хемокинов, а затем привлечение лейкоцитов и моноцитов в локальный очаг воспаления из кровотока – таков далеко не полный перечень основных событий на этапе доиммунного воспаления.

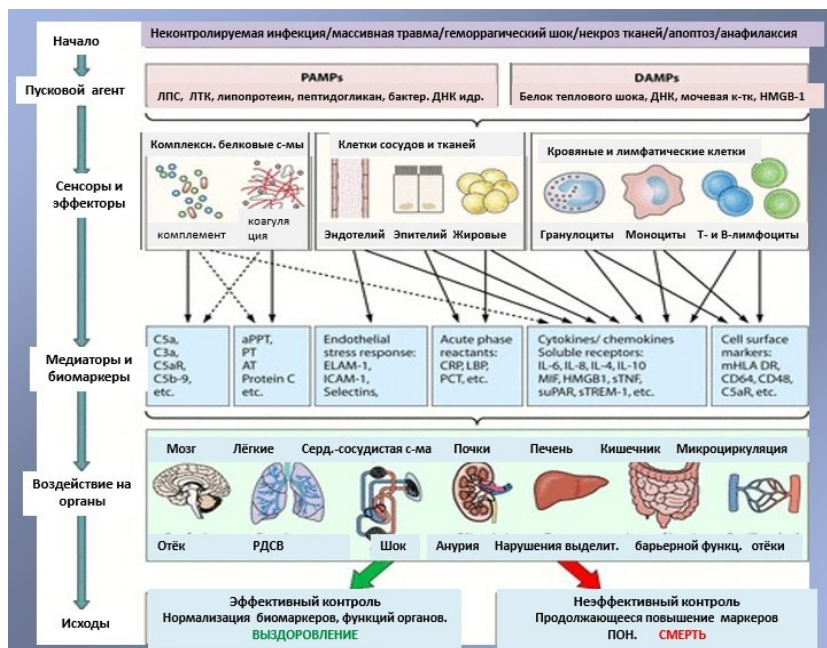


Рисунок 17 – Этапы развития ССВО

Инициация клеточного ответа происходит через сигнальные (TLR и другие) рецепторы групповой специфичности макрофагов и антигенпрезентирующих (АПК) клеток, а также через антигенспецифичные (TCR) рецепторы Т-лимфоцитов хелперов (CD4+ клетки) (рисунок 18).

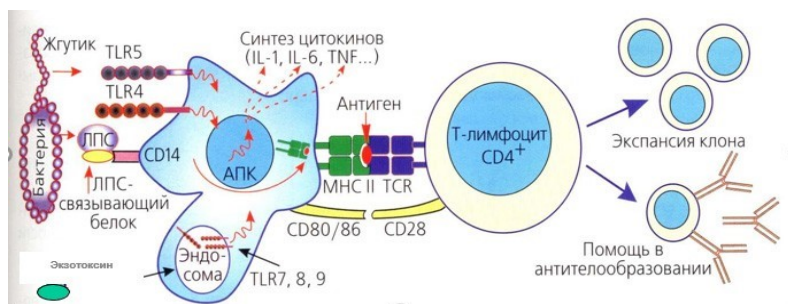


Рисунок 18 – Инициация клеточного ответа

Несоответствие возможностей фагоцитарной системы микробной нагрузке с последующим прорывом барьерных возможностей локального воспалительного очага, как при избыточной микробной нагрузке, так и при высокой вирулентности инфекционного возбудителя. Ишемия и гипоксия также способствуют нарушению естественных защитных барьеров, приводя к транслокации микроорганизмов и их токсинов с реализацией их системных токсических эффектов. Гипоксия клеток кишечника ведёт к активации макрофагов печени и последующему массивному высвобождению медиаторов воспаления. Низкое содержание АТФ в тканях из-за ишемии вносит свой вклад и в нарушение функций кишечного эпителиального барьера. Нарушение рециркуляции отмечают и как следствие патобиохимических реакций деградации АТФ в гипоксантин и ксантин оксидазной системы, что приводит к генерации активных форм кислорода. В этих условиях клетки эндотелия и слизистого эпителия могут разрушаться активными метаболитами кислорода и другими свободными радикалами по механизму перекисного окисления липидов.

При реализации СВО происходит активация макрофагов, моноцитов крови; синтез положительных глобулинов ответа острой фазы и других белков-адаптогенов; высвобождение широкого спектра «провоспалительных» цитокинов (TNF, IL-8, IL-12, IL-17), IL-6 и других медиаторов; фагоцитоз, презентация и процессинг антигенов; активация лимфоцитов монокинами; независимая от активации антигеном экспрессия на клетках рецепторов IL-2 и последующая пролиферация Т-лимфоцитов; секреция IL-12 и выработка IFN гамма с дополнительной активацией макрофагов;

активация В-лимфоцитов под влиянием ИЛ-6; запуск классического пути активации комплемента - основные составляющие ответа острой фазы, которые избыточно реализуются в процессе СВО. Активация широкого круга клеток и эндотелия сосудов при избыточной продукции классических «провоспалительных» цитокинов, а также других медиаторов воспаления сопровождается генерализацией системного воспаления по сценарию «цитокинового шторма» с гипотонией, шоком и развитием ранней ПОН (рисунок 19).

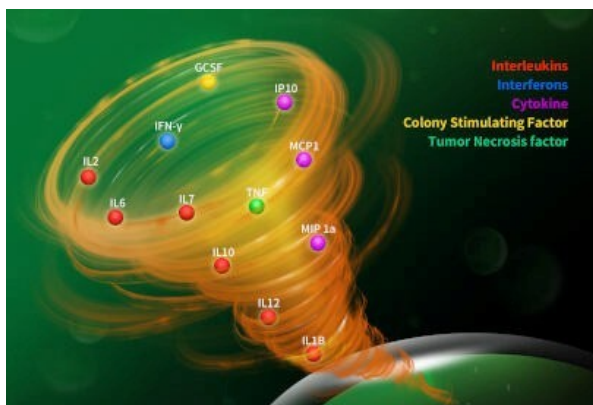


Рисунок 19 – Цитокиновый шторм

Иммунная система вовлечена в реализацию СВО и при его развитии наблюдаются её дисфункция активационного типа. Мобилизация иммунореактивности по сценарию ответа острой фазы («преиммунный» ответ) одновременно является подготовительным этапом адаптивного (зависимого от антигенной стимуляции) иммунного ответа, поэтому неадекватность ответа острой фазы является серьёзной предпосылкой формирования иммунных дисфункций в процессе реализации адаптивного ответа.

Предпосылками развития дисфункции иммунной системы при сепсисе оказываются: исходная иммунокомпromетация; нарушение естественных барьеров с транслокацией микроорганизмов и их токсинов; шок и гипоксия; чрезмерная микробная нагрузка и высокая вирулентность возбудителя; наличие в антигене спектре

возбудителя суперантигенов; воздействие факторов и механизмов СВО; дисбаланс цитокиновой регуляции процессов иммунореактивности; неспецифическая и специфическая иммуносупрессия; значимые ятрогенные воздействия.

Основные составляющие иммунопатогенеза сепсиса заключаются в прорыве защитных барьеров иммунитета, антигенемии и эндотоксикоз, дисбалансе цитокиновой регуляции при реализации генерализованной воспалительной реакции, неспецифической иммунодепрессии, анергии и специфической иммунодепрессии.

Исследования [14-16], посвященные изучению септических осложнений абортот и острого пиелонефрита у беременных, проводились с помощью оценочных шкал АРАСНЕ II, SAPS и SOFA [17-19]. Отмечено, что у больных после аборта с ССВО-3, уменьшение показателя АРАСНЕ II с 8,6 до 6,5 балла на 3-и сутки послеоперационного периода свидетельствовало о возможном выздоровлении практически на 100%. У больных с ССВО-4 снижение этого показателя с 12,2 до 8,4 балла соответствовало благоприятному прогнозу заболевания. Для более тяжелого септического шока благоприятным прогностическим признаком является снижение данных показателей до $8,1 \pm 0,3$ балла (тяжелый сепсис) и $10,1 \pm 0,5$ балла (септический шок) к 7-м суткам послеоперационного периода. Полученные данные свидетельствуют о прогностической значимости системы АРАСНЕ II при ССВО и сепсисе у больных с септическими осложнениями абортот.

Тактика лечения септических осложнениях ОГП с позиций оценки ССВО заключается в постоянном отборе пациенток на всех этапах лечения. На первом этапе выявляются больные с риском генерализации инфекционного процесса, на последующих этапах определяется вероятность возникновения осложнений. По динамике индексов тяжести SAPS и SOFA можно прогнозировать течение и исход воспалительного процесса, определять время прекращения интенсивной терапии, а коррекция и своевременное решение вопроса об адекватной терапии ОГП и его осложненных форм с позиции теории ССВО являются реальным резервом снижения частоты рецидивов заболевания и тяжелых осложнений.

Патогенез преэклампсии включает три основные составляющие [20, 21]: ишемию плаценты, тотальную дисфункцию эндотелия как

результат формирования ССВО; плацентарные факторы, обеспечивающие взаимосвязь между локальной гипоксией плаценты и развитием СВО. По мере усугубления тяжести процесса возрастает концентрация цитокинов (в 5-7 раз) и эндотоксина; за 10-12 нед до клинических проявлений преэклампсии повышается экспрессия эндотелиальных молекул адгезии ICAM-1, свидетельствуя о непосредственном их участии в регуляции воспалительного ответа.

Рост концентрации TNF- α и интерферона ассоциируется с преждевременными родами, а снижение провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) – со спонтанными выкидышами в I триместре беременности. Присоединение при тяжелой преэклампсии HELLP-синдрома, ДВС-синдрома свидетельствует о крайней степени активации процессов системного воспаления и повреждении органов [19-22].

В 1997 г. R. Gomez и соавт. [23] была доказана взаимосвязь повышения концентрации IL-6 с такими процессами у новорожденных, как респираторный дистресс-синдром, неонатальный сепсис, пневмония, внутричерепные кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, дерматиты, церебральные параличи, бронхолегочная дисплазия, анте- и интранатальная гибель доношенного плода [24].

Исходя из сложности развития ССВО и синдрома полиорганной недостаточности при акушерских осложнениях и иных тяжелых патологических процессах, понятно, что терапевтические воздействия на какой-либо отдельный компонент патогенеза не в состоянии прервать каскад патологии. В настоящее время представляются перспективными следующие аспекты терапии ССВО:

1. Антиэндотоксиновая терапия: гипериммунная плазма, иммуноглобулины, эдобакомаб – Ig к липиду А, ВР1 – протеин. В этом плане имеется ряд ограничений. Во-первых, причиной ССВО может быть повреждение тканей любой этиологии, а не только грамотрицательными микроорганизмами. Во-вторых, эти препараты оказывают эффект лишь в начальной стадии заболевания. В дальнейшем при активации провоспалительного каскада включаются многочисленные патологические процессы, приводящие уже к необратимым органным нарушениям.

2. Ингибиторы цитокинового каскада: антитела к IL-8; пентоксифиллин; фосфодиэстераза; плазменные рецепторы цитокинов;

антагонисты TNF- α . Пентоксифиллин, подавляя TNF- α , тормозит активацию лейкоцитов, уменьшает их способность к продукции свободных радикалов кислорода, препятствуя повреждению легочной ткани. При эндотоксиновом шоке он увеличивает выживаемость пациентов.

3. Регуляторы свертывающей системы крови: дротрекогин-альфа; тифакогин; ингибиторы PAF; антагонист брадикинина – делтибант; протеины С и S; антитромбин III. Известно, что управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США одобрило дротрекогин-альфа для лечения больных с тяжелым сепсисом, как и применение антагониста брадикинина – делтибанта.

4. Ингибиторы активности лейкоцитов: дифенилен йодониум-хлорида (DPI); староспорин. Применение этих препаратов, блокирующих процессы активации нейтрофилов, возможно в качестве метода терапии ССВО, снижая продукцию NO в легочной ткани и уменьшая спазм сосудов легких.

5. Антиоксиданты: витамин E, N-ацетилцистеин. Хороший результат получен при проведении клинических испытаний эффективности N-ацетилцистеина; применение витамина E уменьшает интенсивность ПОЛ, снижая летальность при сепсисе.

6. Антагонисты TNF- α (антицитокиновая терапия): этанелсепт, анакинра, инфликсимаб.

7. Антитела к CD-20: ритуксимаб.

В настоящее время, несмотря на достаточно разносторонние и глубокие исследования проблемы ССВО, многие вопросы SIRS, в акушерстве в том числе, остаются нерешенными. Очевидно, что абсолютизировать результаты определения содержания в крови любого из биомаркеров нельзя. Их необходимо соотносить с конкретной клинической ситуацией и спецификой течения болезни. Уровень любой эндогенной субстанции определяется реактивностью макроорганизма, характером возбудителя, локализацией очага инфекции, а также временем от начала заболевания до забора материала и т. д.

Низкая специфичность критериев СВР послужила причиной разработки подходов к дифференциальной диагностике синдрома инфекционного и неинфекционного генеза. Используемая с этой целью стандартная микробиологическая диагностика требует

времени (не менее 48 ч), а в большинстве случаев и более длительного срока. Кроме того, на ее результаты могут влиять предшествующая антибактериальная терапия, трудности или дефекты забора биологического материала.

Редко у пациентов, нуждающихся в длительном пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии и использовании инвазивных методов органосистемной поддержки, возникают проблемы, связанные с клинической интерпретацией выделенного микроорганизма - разделением процессов инфекции и колонизации [22].

В 2003 г. была предложена новая концепция условий для определения сепсиса - PIRO (P - predisposition (предрасположение), I - infection (инфекция), R - response (ответ), O - organ dysfunction (органный дисфункционализм)) [26]. Подобный подход дает интегральную оценку конкретной клинической ситуации, объединяя исходные особенности пациента, микроорганизма и результат их взаимодействия.

Важнейшей проблемой является согласованность сроков диагностики, методов оценки клинических проявлений процесса. Как мы должны учитывать клиническую картину SIRS? По максимальному отклонению от каждого из отдельных показателей в течение суток заболевания или иметь в виду одновременно все четыре классических критерия? Не совсем ясно, когда должен выноситься первичный диагноз больному – при поступлении в стационар, после операции или в иные сроки? Достаточно остро стоит вопрос о регистрации больных с сепсисом. Если в клинике выносится этот диагноз, то как он должен учитываться, каковы должны быть мероприятия, каковой должна быть реакция эпидемиолога?

Весьма принципиальным является вопрос отличия СВР от классического воспаления (КВ), которое заключается в генерализации механизмов базового уровня в ответ на системное действие факторов повреждения. При этом суть различий сводится не к наличию или отсутствию СВР, а к различию качественных характеристик процессов. Известно, что дифференцирующим проявлением цитокинемии служит доминирующая локализация «воспалительных» клеток - продуцентов цитокинов: при КВ - в

очаге воспаления, при СВР - в микроциркуляторном русле органов и тканей за его пределами [27].

Вопрос о септицемии также сложен. Эта форма инфекции без гнойных метастазов с гемолизом, васкулитами, интерстициальным воспалением в отдельных органах, т. е. с проявлениями гиперчувствительности замедленного типа (чаще при грамотрицательной флоре). Гнойные метастазы при этом могут отсутствовать по причине их малой величины либо они не успевают образоваться, а организм еще не способен к лейкоцитарной реакции. Следовательно, определению генерализованной инфекции отвечает лишь септикопиемия.

Важнейшей проблемой организационного плана остается несогласованность критериев диагностики ССВО с патологоанатомическими службами, которые порою, не учитывая современных представлений о клинических симптомах, выносят в диагноз только септицемию.

Расширение границ понимания данной патологии, углубление знаний о механизме процесса открывают перспективы усовершенствования методов диагностики и терапии многих тяжелых осложнений в акушерской клинике; дальнейшее изучение роли системного воспаления позволит проводить прегравидарную подготовку и коррекцию возможных тяжелых осложнений гестационного периода на ранних этапах.

2.4.2 Иммунопатогенез COVID-19

Новый коронавирус SARS-CoV-2, ставший патогенным для человека в результате мутации, вызывает у человека заболевание, тяжесть которого варьируется в очень широких пределах – от бессимптомного до крайне тяжелого [28].

В результате мутации новый вирус получил возможность связываться с рецепторами человеческого тела. Считается, что вирус попадает в клетку путем присоединения булавовидными шипами к рецепторам ангиотензинконвертирующего фермента 2 типа (АКФ2) = angiotensin convertation enzyme 2 (ACE2) как «ключ к замку». Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Экспрессия этих рецепторов относительно высокая в альвеоцитах, что и обуславливает тропность вируса к легочной ткани. Вероятность развития более тяжелой формы заболевания

выше у пациентов с ИБС, артериальной гипертонией, ожирением, сахарным диабетом.

Вирус SARS-CoV-2 использует АПФ-2 для связывания с клетками человека, который также может связываться с человеческим респираторным коронавирусом NL63. Этот процесс зависит от трансмембранной сериновой протеазы (TMPRSS2) клетки-хозяина, которая расщепляет вирусный поверхностный белок S (spike) в две субъединицы S1 и S2. Субъединица S2 обеспечивает слияние вирусных и клеточных мембран. Попадая в клетку, вирус активно реплицируется на рибосомах, и новые вирусы выходят на поверхность мембраны.

При COVID-19 иммунная система реагирует на вирус развитием воспалительной реакции. Воспаление приводит к заполнению альвеол экссудативной жидкостью, что затрудняет дыхание и получение кислорода – развивается долевая пневмония или бронхопневмония.

Заражение клеток вызывает продукцию β -интерферона клетками слизистых и фибробластами, миграцию в очаг натуральных киллеров и макрофагов, далее индукция α -интерферона и фактора некроза опухолей. Начало клинических проявлений характеризуется лихорадкой и катаральными симптомами, в случае легкого течения элиминация вируса происходит в основном за счет системы интерфероны-натуральные киллеры. Продукция провоспалительных цитокинов макрофагами представлена в основном ИЛ1, ФНО. Заболевание сопровождается развитием лейкопении, относительным или абсолютным лимфоцитозом. Уровень натуральных киллеров в периферической крови резко повышается, но еще выше их число в зоне воспаления.

С 3-4 дня болезни в крови появляются специфические Т-лимфоциты. На 8-14 день уровень специфических антител IgM, IgA, а следом и IgG уже достаточно высок, но вирус к этому времени практически элиминирован. Именно такой сценарий характерен для инфекционного процесса при инфицировании патогенными для человека 4 коронавирусами, вызывающие легкое ОРВИ. Даже при SARS-CoV и MERSCoV, несмотря на тяжелое течение и высокую летальность, у больных наблюдался довольно высокий уровень NK и напряженный Т-клеточный ответ.

Еще один механизм патогенности вируса – это связывание с рецептором CD147+ (базигин) или индуктор внеклеточной

матрицы металлопротеиназы, относится к суперсемейству иммуноглобулинов, на поверхности эритроцитов и лимфоцитов. При связывании коронавируса с CD147 происходит разрушение гема (как при малярии), нарушается транспортная функция крови, образование микротромбов в паренхиматозных органах. При связывании коронавируса с CD147 высвобождаются провоспалительные цитокины с запуском «цитокинового шторма». У 5% пациентов дыхательная недостаточность осложняется развитием ОРДС и синдрома полиорганной недостаточности.

Клеточный иммунный ответ против коронавирусов довольно неоднородный (рисунок 20).

В гуморальный иммунный ответ также наблюдаются различия. При SARS-CoV сероконверсия наступала через несколько дней после начала заболевания и специфический IgG, обнаруживаемый у большинства пациентов через 14 дней. Долгосрочные специфические IgG и NAb регистрировались через 2 года после заражения.

При MERS-CoV сероконверсия наступала в течение 2-3 недель от начала заболевания выявляется до 13 месяцев после заражения.

При SARS-CoV-2 антитела IgM выявляются через 7-10 дней после начала заболевания и сероконверсии у большинства выздоровевших пациентов.

SARS-CoV

- Нарушение циркуляции NK-клеток и субпопуляций Т-клеток у пациентов с легкой и тяжелой формой
- Относительно более высокая частота CD8, чем CD4 Т-лимфоцитов у выздоровевших пациентов
- Высокоэквивалентные CD4 и CD8 Т-клетки с преобладающим профилем типа 1 или 3 у тяжелых пациентов
- Высокое содержание цитокинов 2 типа в сыворотке крови пациентов с тяжелыми заболеваниями
- Сильные ответы Т-клеток памяти, коррелирующие с высокими уровнями NAb в сыворотке
- Т-клетки, специфичные для структурных белков (эпитопы S, E, M, N) и Т-клетки памяти CD8, обнаруживаемые через 10 лет после заражения

MERS-CoV

- Раннее повышение CD8 Т-клеток, коррелирующее с тяжестью заболевания
- Преобладание Т-клеток памяти CD4 с профилями TH1 или TH17 у выздоровевших пациентов
- Более высокий Т-клеточный ответ у выздоровевших пациентов, чем в смертельных случаях

SARS-CoV-2

- Время начала, фенотип, репертуар, функциональный профиль и эпигенетика Т-клеточного ответа все еще неизвестны.
- Уменьшение количества циркулирующих NK-клеток и субпопуляций Т-клеток в зависимости от тяжести заболевания
- Немного численные данные о привлечении NK-клеток и субпопуляций Т-клеток и их функциях (scRNAseq) в жидкости бронхоальвеолярного пространства пациентов с пневмонией

Рисунок 20 – Клеточный иммунный ответ

Для SARS-CoV-2 в результате мутаций ускользает от иммунного ответа, при этом возможными механизмами являются:

- у лиц с нарушенной способностью к формированию эффективных иммунных ответов, например у пожилых и пациенты с иммунодефицитом или людей, несущие аллели HLA, неспособные должным образом презентовать пептиды SARSCoV-2 Т-лимфоцитам. Кроме того, высокая вирусная нагрузка может преодолеть барьеры иммунной системы.

- вирусы, выходящие из-под контроля, могут ингибировать IFN-1 и инфицировать клетки как врожденного, так и адаптивного иммунитета за счет цитопатического действия. Возможное раннее функциональное торможение / изменение клеток врожденного иммунитета, таких как макрофаги, дендритные клетки и NK-клетки. В свою очередь, нарушенная функция иммунных клеток и ослабленный противовирусный эффект IFN-1 будет способствовать дальнейшему отклонению от иммунитета, что приведет к патологическим эффектам.

- прямое заражение Т-клеток с развитием лимфопении и атрофии лимфоидных тканей.

Патогенетические механизмы тяжелой формы COVID-19

Когда инфицированный организм не может создать адекватный иммунный ответ на вирус, как компенсаторный механизм преобладает стойкое гипервоспаление, вызванное моноцитами / макрофагами. Это, в свою очередь, приводит к перепроизводству цитокинов и хемокинов, изменению хоминга клеток в легкие и другие ткани, а также повреждение эпителия и эндотелия со сверхэкспрессией тканевого фактора и стойкой тромбофилии.

Каждое из этих биологических изменений может быть причиной некоторых патологических состояний (частично совпадающие), наблюдаемые при COVID-19 как синдром цитокинового шторма, синдрома активации макрофагов, интерстициальная пневмония с острым респираторным дистресс-синдромом, вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или диссеминированное внутрисосудистое свертывание. У части тяжелых пациентов развивается пневмония с последующим острым респираторным дистресс-синдромом, поддерживаемый синдромом цитокинового шторма. У других может развиваться вторичный гемофагоцитарный

лимфогистиоцитоз, гиперовоспалительное состояние, характеризующееся молниеносной и фатальной гиперцитокинемией с полиорганной недостаточностью и смерть (рисунок 21).

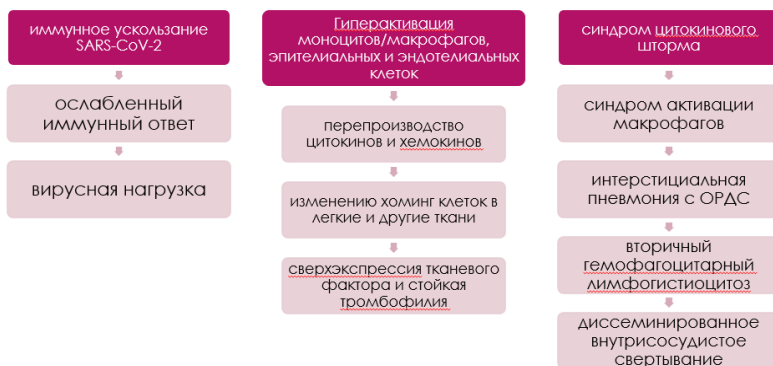


Рисунок 21 – Патогенетические механизмы тяжелой формы COVID-19

Важно отметить, что сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия могут влиять/усиливать вышеуказанный каскад событий.

В результате вместо высокого уровня интерферонов и активации натуральных киллеров наблюдается гиперпродукция (в основном макрофагами, но также эпителиальными и, возможно, эндотелиальными клетками) ИЛ6, ИЛ1 β , ИЛ17 и ИЛ18.

Уровень ИЛ6 особенно коррелирует с тяжестью течения COVID-19. Основной эффект ИЛ6, помимо индукции лихорадки, это индукция синтеза белков острой фазы макрофагами и гепатоцитами. На это способен и ИЛ1, но в меньшей степени, чем ИЛ6. Уровень этих белков повышается очень значительно: уровень С-реактивный белок, манан-связывающий лектин, белки системы комплемента, пропердин, фибриноген и другие белки системы свертывания крови, транспортные белки (ферритин, церулоплазмин, трансферрин) превышает даже уровни, характерные для тяжелого бактериального сепсиса. Все эти белки являются активными участниками системного воспалительного ответа (SIRS). Индуцированный ДВС-синдром усугубляет коагуляцию, запущенную самим вирусом.

Тромбообразование, индуцированное прямым действием вируса. В норме ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) превращает ангиотензин II в ангиотензин 1-7, который стимулирует эндотелиальные клетки к образованию оксида азота (NO). NO способствует вазодилатации и подавляет агрегацию тромбоцитов. SARS-CoV-2 связывает ACE2, и уровень ангиотензина II повышается, что приводит к вазоконстрикции и снижению кровотока. Фактор фон Виллебранда (VWF), выделяется в кровоток, вместе с фактором VIII способствуя образованию тромба.

В остром периоде на внедрение вируса развивается локальный или системный иммунный ответ организма (выброс цитокинов), приводящим к повреждению альвеол, к поражению легких и нарушению газообмена с развитием острого иммуновоспалительного синдрома (рисунок 22).

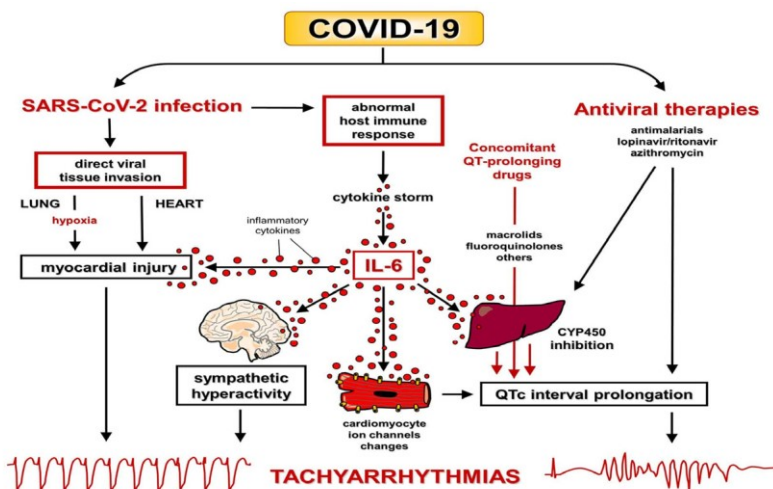


Рисунок 22 – Патогенетические механизмы тяжелой формы COVID-19

Местное повреждение тканей в первую очередь затрагивает нижние дыхательные пути и проявляется в виде пневмонии, включая лихорадку, кашель, кровохарканье.

Дисфункция иммунной системы заключается в чрезмерном выделении провоспалительных цитокинов, приводящих к
- диффузному альвеолярному повреждению

- образованию гиалиновых мембран
- экссудации фибрина и других проявлений травмы легких

Внелегочное повреждение COVID-19 включает острое повреждение почек, гепатоцеллюлярное повреждение, неврологические заболевания, дисфункцию миокарда и аритмию, а также желудочно-кишечные симптомы.

Беременность является фактором риска тяжелого течения COVID-19 [28]. По данным международного метаанализа, объединившего результаты 192 исследований с охватом 64 000 беременных: встречаемость пневмонии - 7,4%, ОРДС - 13,4%; попадают в ОРИТ- 3,3%, из них на ИВЛ - 1,6 %, ЭКМО - 0,11% (процент ограничен доступностью метода), летальный исход у 0,8%.

Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у беременных:

- ожирение до родов;
- хронические заболевания легких;
- артериальная гипертензия,
- прегестационный сахарный диабет.

Оценивая уровень D-димеров, следует учитывать естественный рост этого показателя при беременности. Однако непрерывный рост на 500–1 000 Ед в сутки или резкое повышение в течение суток нормой быть не может. Еще одно существенное отличие: увеличение СРБ у беременных гораздо меньше, чем у небеременных. Принципиальнейшая вещь – абсолютный уровень лимфоцитов. Если он снижается ниже $0,8 \times 10^9/\text{л}$ без признаков бактериальной инфекции, особенно с 4-го по 12-й день, то следует рассмотреть вопрос назначения ингибиторов рецепторов ИЛ-6.

Показания для госпитализации беременных в ОРИТ: быстро прогрессирующая ОДН (ЧД > 25/мин, SpO₂ <94 %; другая органная недостаточность (2 и более балла по шкале SOFA); сумма баллов 2 и выше по шкале NEWS 2.

Необходим постоянный мониторинг прогрессирования заболевания и состояния плода.

➤ COVID-19 у матери не должен влиять на способ родов и быть причиной досрочного родоразрешения, за исключением случаев, когда необходимы срочные роды из-за респираторных нарушений.

➤ При обезболивании может рассматриваться как регионарная, так и общая анестезия. Предпочтение отдается регионарной.

При регионарной анестезии необходим тщательный контроль уровня тромбоцитов.

➤ Решения о противовирусной терапии, о назначении тоцилизумаба должны приниматься индивидуально.

➤ Профилактика венозной тромбоземболии у беременных, госпитализированных в стационар, проводится независимо от тяжести заболевания.

➤ Прон-позиция, при невозможности – положение на левом боку.

➤ Предпочтительна оральная дегидратация с консервативной инфузионной стратегией.

Постковидный синдром

Постковидный синдром, LongCOVID включает период симптоматики от четырех недель и выше. Синдром проявляется у 10-20% пациентов в виде сохранения некоторых признаков острого периода коронавирусной инфекции и присоединения новых симптомов в то время, когда вирус в организме уже не определяется. Проявления могут сопровождать человека более 12 недель, а в некоторых случаях - около года.

В декабре 2020 года Национальным институтом здоровья Великобритании (NICE) была предложена следующая классификация:

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до четырех недель);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

Все последствия COVID-19 связаны со сложными патологическими изменениями, которые происходят в результате воздействия коронавируса SARS-CoV-2 на организм человека.

Если болезнь протекала в легкой или среднетяжелой форме, постковид развивается в связи с изменениями в организме на биохимическом уровне. Патогенез всех изменений при заражении коронавирусом еще не до конца изучен, но ученые сходятся во мнении, что нередко эта инфекция приводит к полиорганному повреждению. Поражение легких с развитием фиброза при

COVID-19 вызывает нарушение дыхательной функции и ухудшение работы всего организма из-за недостатка кислорода.

Сегодня не существует однозначных данных о зависимости между тяжестью течения болезни и вероятностью развития длительных осложнений. Даже после коронавирусной инфекции в легкой или бессимптомной форме у пациентов могут оставаться затяжные симптомы, в то время как после тяжелого течения COVID-19 нередко пациенты возвращаются в удовлетворительное состояние уже спустя 2 месяца.

Механизм повреждающего действия вируса представлен на рисунке 23.

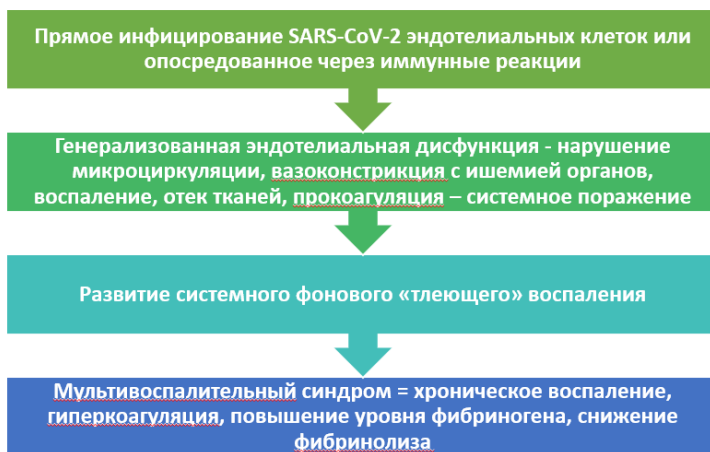


Рисунок 23 – Механизм повреждающего действия вируса

В основе развития постковидного синдрома лежит дисфункция эндотелия (эндотелиит), который, в свою очередь, приводит к генерализованному нарушению микроциркуляции, вазоконстрикции с ишемией органов, прокоагуляции. Как следствие, развивается мультивоспалительный синдром.

Состояние, когда вирус остаётся в организме, называется вирусной персистенцией. Действие вируса на кровяные сосуды не ограничивается эндотелиитом и васкулитом. Тромбы и продукты их лизиса остаются в организме и провоцируют воспаление. Нейтрофилы при апоптозе выбрасывают клейкую сеть сво-

ей ДНК (нетоз), создавая микротромбы с заключёнными в них вирусными частицами, и при лизировании этих тромбов происходит очередное высвобождение антигенов, что вызывает новую волну воспаления.

Вызываемую SARS-Cov-2 инфекцию можно охарактеризовать беспрецедентными для других респираторных инфекций патологиями. Среди них – нарушения свертываемости крови (коагулопатии), которые могут приводить либо к кровотечениям, либо тромбозам (рисунок 24).

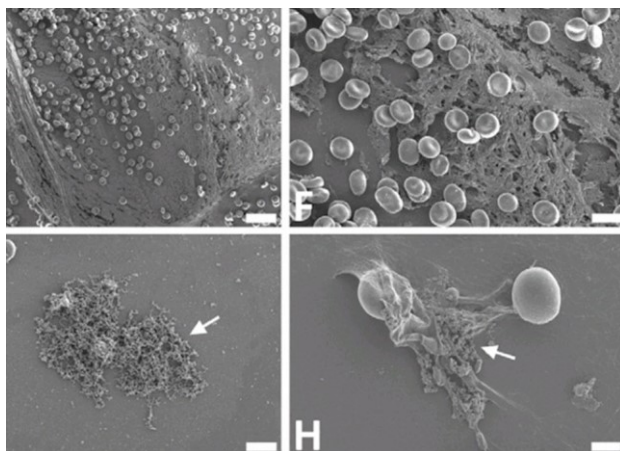


Рисунок 24 – Спайк-белок вызывает нарушения свертываемости крови.

Добавление в кровь свободного S-белка вызывало формирование амилоидных сгустков и изменения формы клеток крови.

Lize M. Grobbelaar et al. / medRxiv, 2021 [30].

Вакцины и потенциальные лекарственные средства против S-белка являются реальной возможностью снизить риск тромботические осложнений, так как риск развития нарушения свертываемости крови и осложнений после COVID-19 примерно в восемь раз выше по сравнению с вакцинацией.

Отследить точное время развития симптомов постковидного состояния может быть сложно: после острой фазы иногда возникает период улучшения самочувствия, за которым следует значительное ухудшение здоровья. все проявления «длинного ковида» разделяют на три группы в зависимости от частоты возник-

новения и тяжести для пациента (другие многочисленные специфические симптомы).

Постковидные симптомы у беременных продолжаются дольше и чаще всего имеют большую выраженность, особенно с точки зрения психосоциальной симптоматики, связанной с психологическими и когнитивными нарушениями. Частота встречаемости других симптомов: общие - 49,6%, респираторные - 39%, сердечно-сосудистые - 13%, психосоциальные - 22,7%, аллопеция - 28,6%. Спустя 7 месяцев как минимум у половины остается любой симптом, а у четверти - психосоциальная симптоматика.

С учетом высокого риска развития тромбозомболических осложнений у беременных и родильниц, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, необходимо проводить контроль коагулограммы у беременных, рожениц и родильниц. Риск венозных тромбозомболических осложнений для пациенток с перенесенным COVID-19 необходимо оценивать в 2 балла дополнительно к имеющимся факторам риска. Рекомендуется ограничить проведение экстракорпорального оплодотворения пациенткам в течение 3 мес после перенесенной новой коронавирусной инфекции с целью снижения риска развития тромбозомболических осложнений и возможного тератогенного влияния на плод препаратов, включенных в схемы лечения новой коронавирусной инфекции. Беременные, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, относятся к группе риска по развитию плацентарной недостаточности и задержке роста плода. Необходимо строгое соблюдение утвержденного алгоритма проведения ультразвуковых исследований и кардиотокографии плода.

Влияние COVID-19 на репродуктивную систему связано с наличием рецепторов АПФ2 в эндометрии (преимущественно в эпителиальных клетках по сравнению со стромальными). Отмечено, что экспрессия АПФ2 в клетках эндометрия изменяется в ходе менструального цикла - более высокая экспрессия наблюдается в лютеиновой фазе цикла. Эта экспрессии может влиять на местный гомеостаз ангиотензина-II и играть роль в регуляции процесса регенерации эндометрия. Ранее проведенные исследования также продемонстрировали экспрессию АПФ2 в гранулезных клетках яичника у коров и крыс под действием гонадотропинов, однако нет подобных данных по гранулезным клеткам яичника человека.

Основываясь на предшествующих исследованиях, J. Qiao и соавт. предположили механизмы потенциального влияния SARS-CoV-2 на женскую репродуктивную систему:

- возможно, новый коронавирус поражает гранулезные клетки яичников и снижает качество ооцитов, что может привести к бесплодию или невынашиванию беременности;

- SARS-CoV-2 потенциально может повредить эпителиальные клетки эндометрия и повлиять на процесс имплантации эмбриона.

Возможно, вклад в патогенез осложнений заболевания вносит антифосфолипидный синдром, это обусловлено тем, что вирус, размножаясь во многих тканях и органах, использует для своей оболочки фосфолипиды организма хозяина, которые, соединяясь с белками поверхности (капсида) вируса, представляют из себя цель для антител. Но сходные структуры могут быть и у самого организма, тогда эти антитела будут атаковать и здоровые ткани (аутоантитела). Не исключено, что антитела могут помогать вирусу проникать в иммунные клетки по принципу антитело-зависимого усиления инфекции (ADE).

Однако выраженный стресс, обусловленный новой инфекцией, а также чрезвычайным положением во время пандемии, может оказать значительное воздействие на репродуктивную систему. Между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, обеспечивающей формирование реакции на стресс, и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью существует реципрокная связь, при которой активация одной оси приводит к подавлению другой. Хроническая активация ответных реакций на стресс подавляет выработку эстрогенов и норэпинефрина, что способствует нарушению менструального цикла и появлению ановуляторных циклов.

Стресс-зависимые нарушения менструального цикла представляют собой спектр нарушений, включающий вторичную аменорею (отсутствие менструаций в течение 3 мес и более при условии предшествующего регулярного менструального цикла) и более редкую форму — первичную стрессогенную аменорею. Согласно статистическим данным, нарушения менструального цикла, вызванные психогенными факторами, значительно чаще наблюдаются у подростков и молодых женщин до 25 лет, поэтому особое внимание необходимо уделять данной категории пациенток.

Ранее проведенные исследования показали, что вспышки новых инфекционных заболеваний (SARS, MERS, H1N1) оказали выраженное влияние на психологическое здоровье людей. Следствием выраженного стресса являются нарушение гомеостаза и активация системы реагирования на стресс (в первую очередь посредством гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси). Немедленное реагирование на стресс является защитной реакцией организма, однако постоянная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси персистирующими или травмирующими стрессорами может привести к нарушению функционирования оси, подавлению репродуктивной функции организма, нарушению развития плода, неблагоприятным репродуктивным результатам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном представлении взаимоотношения в системе мать-плацента-плод осуществляются на принципе иммуномодуляции и блокирования потенциально опасных для матери и плода иммунных реакций. В этом процессе участвует комплекс факторов материнского и плодового происхождения.

Для физиологического гестационного процесса характерно развитие воспалительной реакции особого типа, при которой происходит активация клеток неспецифического иммунитета, выполняющих перmissive (разрешительную) функцию по отношению к лимфоцитам. Различают «умеренное», «ограниченное», «супрессивное» воспаление и «агрессивное», развивающееся при контакте с инфекционным агентом. С ранних сроков гестации установлены преобладание процессов позитивной активации иммунокомпетентных клеток (маркеры готовности к пролиферации – CD25, CD71 или апоптозу – CD95), увеличение уровня экспрессии молекул адгезии (CD11b, CD54), усиление продукции цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-2, ФНО- α) и белков острой фазы (С-реактивного белка, лактоферрина, α 1-антитрипсина, α 2-макроглобулина).

Для осложненной беременности характерна несостоятельность процессов модуляции иммунных реакций со стороны материнского организма с преобладанием процессов негативной активации иммунокомпетентных клеток и гиперпродукции первичных и вторичных медиаторов межклеточного взаимодействия.

Иммунологические сдвиги при осложненной беременности имеют общие закономерности. В основе патогенеза ключевая роль принадлежит формированию эндотелиальной дисфункции с развитием синдрома системного воспалительного ответа.

Список литературы к главе 2.1

1. Касько Л.П. Изосерологическая несовместимость матери и плода по системе Rh-Hr (этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика); метод. реком. // Минск: БелМА - ПО, 2009. - 46с.
2. Козлякова О.В. Эфферентные методы в лечении резус-иммунизации у беременных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01/ О.В. Козлякова; МЗ РБ. - Мн., 2009. - 26 с.
3. Донсков С.И. Группы крови системы Rhesus. Теория и практика. - М.: ВИНИТ И РАН, 2005. - 392 с.
4. Митря И.В. Оптимизация методов профилактики, диагностики и лечения резус-сенсбилизации: автореф. дис. . канд. мед. наук: М., 2010. - 20 с.
5. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии / Н.В. Минеева// СПб., 2004. - 188 с.
6. Новиков Д.К. Клиническая иммунология. Учебное пособие / Д.К. Новиков// Витебск: ВГМУ, 2006. - 392 с.
7. Косяков, П. Н. Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии / П.Н. Косяков//М.: Медицина, 1974. -С.199-208.
8. Пренатальная эхография / Под ред. М.В.Медведева, 1-е изд., - М.: Реальное время, 2005. – 560 с.
9. Найденова И.Е. Диагностическая значимость шкалы Лили для оценки тяжести ГБП/И.Е. Найденова, А.Г. Коноплянников // Вестник РГМУ. - 2003. - Т. 28, № 2. - 92 с.
10. Коноплянников А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактики гемолитической болезни плода и новорожденного: автореф. дис. ..докт. мед. наук- М., 2009. - 27 с.
11. Акушерство: Национальное руководство. / Под ред. акад. РАМН Э.К. Айламазяна, акад. РАМН В.И. Кулакова, акад. РАМН Г.М. Савельевой. - М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2007. - 1197с.
12. Craparo F.J. The effects of serial intravascular transfusions in ascetic/hydropic RhD-alloimmunized fetuses / Ultrasound Obstet. Gynecol. - 2005. - Vol. 25. - P. 144-148.
13. Moise K.J.Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy // Obstet. Gynecol. - 2008. - Vol. 112. - P. 164-176.
14. Михайлов, А.В. Клинико-патофизиологические аспекты внутриматочных вмешательств в целях диагностики и лечения врожденных и наследственных заболеваний плода: дис. . докт. мед. Наук - С.-Пб., 1999. - 122 с.
15. Савельева Г.М. Резус-сенсбилизация. Старые проблемы. Новые решения/Г.М. Савельева [и соавт.]// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т. 4, № 3. - С. 8993.

16. Klumper, J.F. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation // *Europ. J. Obst. Gyn. Reprod. Biol.* - 2000. - Vol. 92. - P. 91-96.

17. MacKenzie I.Z. The kinetics of routine antenatal prophylactic intramuscular injections of polyclonal anti-D immunoglobulin/ I.Z. MacKenzie [et al.]// *BJOG.* - 2006. - Vol. 113. - P. 97.

18. Hannafin, B. Do Rh-negative women with first trimester spontaneous abortions need Rh immune globulin? // *Am.J.Emerg.Med.* - 2006. - Vol. 24. - P. 487-490.

19. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of alloimmunization. Practice Bulletin Vol. 75, August 2006

20. Белуга М. В. Резус-конфликт: прошлое и настоящее в решении проблемы // *Журнал Гродненского госмедуниверситета*, 2012, № 1. - С. 26-28.

21. Загорац А. А., Шаева Е. В., Тюрина Е. П. Исходы беременности и родов при резус-конфликтной беременности // *Бюллетень науки и практики*, Т. 5. №7. 2019

22. Гайнетдинова Д.Д., Новоселова А.А. Антифосфолипидный синдром у беременной и глобальная церебральная ишемия у новорожденного: есть ли связь? *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(5): 209–214.

23. Fleetwood T., Cantello R., Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. *Front Neurol* 2018; 26(9): 1001.

24. Topel C.H., Brey R.L. Antiphospholipid Antibody Syndrome. In: *Primer on Cerebrovascular Diseases (Second edition)*. San Diego: Academic Press, 2017; 590–594.

25. Tokushige S., Matsumoto H., Takemura T., Igeta Y., Hashida H. Secondary hypertrophic pachymeningitis in antiphospholipid syndrome. *J Neuroimmunol* 2012; 250(1–2): 115-117.

26. Müller-Calleja N., Rossmann H., Müller C., Wild P., Blankenberg S., Pfeiffer N. et al. Antiphospholipid antibodies in a large population-based cohort: genome-wide associations and effects on monocyte gene expression. *Thromb Haemost* 2016; 116(1): 115–123.

27. Sebastiani G.D., Iuliano A., Cantarini L., Galeazzi M. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. *Autoimmun Rev* 2016; 15(5): 433–439.

28. Tanimura K., Jin H., Suenaga T., Morikami S., Arase N., Kishida K. et al. β 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood* 2015; 125(18):2835–2844

29. Новик Г.А., Аббакумова Л.Н., Кикнадзе К.Г. Антифосфолипидный синдром у детей. *Медицина неотложных состояний* 2011; 37(6): 9–12.

30. Rana A., Musto A.E. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J euroinflammation* 2018; 15(1): 144.
31. Saliba E. et al. Neonatal arterial ischemic stroke: Review of the current guidelines. *Arch Pediatr* 2017; 24(2): 180–188.
32. Gordon O., et al. De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(2): 241–245.
33. Jasoni C.L., Sanders T.R., Kim D.W. Do all roads lead to Rome? The role of neuro-immune interactions before birth in the programming of offspring obesity. *Frontiers in Neuroscience* 2015; 9: 455.
34. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376(9751): 1498–1509.
35. Lockshin M.D. et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012; 64(7): 2311–2318.
36. Moroni G., Doria A., Giglio E., Tani C., Zen M., Strigini F. et al. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun* 2016; 74: 6–12.
37. Ergaz Z., Ornoy A. Perinatal and early postnatal factors underlying developmental delay and disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2011; 17(2): 59–70

Список литературы к главе 2.2

1. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // *Акушерство и гинекология*. - 2012. - № 1, - С. 128-136.
2. Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И. Маркеры дисфункции эндотелия в оценке степени тяжести гестоза и эффективности терапии беременных, страдающих этим осложнением // *Росс. Вестник акушера-гинеколога*. – 2012. - № 1. – С. 8-12.
3. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // *Акушерство и гинекология*. - 1998. - № 5. - С. 6–9.
4. Sane D.C., Anton L., Brosnihan K.B. Angiogenic growth factors and hypertension // *Angiogenesis*. - 2004.-Vol 7.- P. 193-201.
5. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dallenbach R. et al. Potential markers of preeclampsia – a review // *J Reprod Biol Endocrin*. – 2009. - N 7. - P. 70.
6. Chaiworapongsa T., Romero R., Espinoza J. et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia // *Young Investigator Award. Am J Obstet Gynec*. – 2004. – N 190. – P. 1541-1547.

7. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia // *Nat. Med.* – 2006. – N 12. – P. 642-649.
8. Jeyabalan A., McGonigal S., Gilmour C. et al. Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia // *Placenta.* – 2008. – N 29. – P. 555-563.
9. Levine R.J., Qian C., LeShane E.S. et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – N 190. – P. 707-713.
10. Соколов Д.И., Колобов А.В., Лесничия М.В. и др. Выраженность процессов ангиогенеза и апоптоза на разных этапах развития плаценты // *Рос. Иммунол.журн.* – 2008. – Т.2, № 2-3. – С.296.
11. Greer I.A., Leask R., Hodson B.A. et al. Endothelin, elastase and endothelial dysfunction in preeclampsia // *Lancet.*-1991.-Vol. 337.-P. 558.
12. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб: Изд-во Санкт-Петербургского ГМУ, - 2003. – 184 с.
13. Медвединский И.Д., Нижечик Ю.С., Юрченко Л.Н. Концепция развития полиорганной недостаточности на модели гестоза // *Анест. и реаниматол.* - 2000. - № 3. - С. 48-52.
14. Saito S., Shima T., Nakashima A. et al. What is the role of regulatory T cells in the success of implantation and end pregnancy? // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2007. – Vol. 2. – N 9/ - P. 379-386.
15. Sargent I.L., Wolkins T., Redman C.W. Maternal immune responses to the fetus in early pregnancy and recurrent miscarriage // *Lancet.* – 1998. – Vol. 2. – N 862. – P. 1099-114.
16. Sotnikova N. Yu., Kudryashova A.V., Kroshkina N.V. et al. Different subsets of lymphoid cells with cytotoxic activity in fetal growth retardation syndrome (FGRS) // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1998. – Vol. 40. – P. 265.
17. Postovit L.M., Adams M.A., Graham C.H. Does nitric oxide play a role in the aetiology of pre-eclampsia? // *Placenta.* – 2001. – Vol. 22. – Suppl. A. – P. 51-55.
18. Burk M.R., Troeger C., Brinhaus R. Et al. Severely reduced presence of tissue macrophages in the basal plate of pre-eclamptic placentae // *Placenta.* – 2001. – Vol. 22. – N 4. – P. 39-316.
19. Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии // *Росс. Вестник акушера-гинеколога.* – 2012. - № 1. – С. 35-42.
20. Rieger L., Hofmeister V., Probe C. et al. Th1- and Th2-like cytokine production by first trimester decidual large granular lymphocytes is influenced by HLA-G and HLA-E // *Mol. Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 8, 3. – P. 255-261.

21. Сухих Г.Т., Сафронова В.Г., Ванько Л.В. Современные представления о роли фагоцитов в патогенезе осложнений беременности // Бюлл. экспер. Биол. – 2002. – Т. 134, № 8.- С. 124-135.
22. Davison J.M., Nomuth V., Jeyabalan A. et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia // J Am Soc Nephrol. – 2004. – N 15. – P. 2440-2448.
23. Messerli M., May K., Hansson S.R. et al. Feto-maternal interactions in pregnancies: Placental microparticles activate peripheral blood monocytes // Placenta. – 2010. –Vol.31. – P. 106-112.
24. Rein D.T., Schondorf T., Gohring U. et al. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T helper cells in patients with preeclampsia // J. Reprod. Immunol. – 2002. –Vol.54. – N 1-2. – P. 133-142.
25. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 1. – С. 23-27.
26. Sharma J.B., Sharma A., Bahadur A. et al. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia // Int. J. Gynaec Obstet. – 2006. – N 94, 1. – P.23-27.
27. Ванько Л.В., Сафронова В.Г., Матвеева Н.К., Сухих Г.Т. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений. – М.: GEOTAP-Медиа, 2010. – С. 64.
28. Bartha J.L. et al. The relationship between leptin and unflamatory cytokines in women with pre-eclampsia // Br. J. Obs. Gynecol, - 2001. – Vol. 108. – N 12. – P. 1272-1276.
29. McCarthy J.F., Misra D.N., Roberts J.M. Maternal plasma leptin is increased in preeclampsia and positively correlates with fetal cord concentration // Am. J. Obstet Gynecol. – 1999. –Vol. 180. – N 3.- P. 731-736.
30. Mise H., Sagawa N., Matsumoto T. et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involment of placental hypoxia // J. Clin. Endocrin. Metab. – 1998. – Vol. 83. – N 9. – P. 3225-3239).
31. Sane D.C., Anton L., Brosnihan K.B. Angiogenic growth factors and hypertension // Angiogenesis. - 2004.-Vol 7.- P. 193-201.
32. Sotnikova N. Yu., Kudryashova A.V., Kroshkina N.V. et al. Different subsets of lymphoid cells with cytotoxic activity in fetal growth retardation syndrome (FGRS) // Am. J. Reprod. Immunol. – 1998. – Vol. 40. – P.265.
33. Saito S., Shima T., Nakashima A. et al. What is the role of regulatory T cells in the success of implantation and end pregnancy? // J. Assist. Reprod. Genet. – 2007. – Vol. 2. – N 9. - P. 379-386.
34. Zheng Q.X., Tease L.A., Shupert W.L., Chan W.Y. Characterization of DNAs of the human pregnancy-specific beta 1-glycoprotein family, a new subfamily of the immunoglobulin gene superfamily // Biochemistry, 1990. – Vol. 29. – N 11. – P. 2845-2852.

35. Kurmanova A.M, Amanzholova B.K, Kravtsova N.V. Activity of cytotoxic lymphocytes in patients with preeclampsia // *Interdisciplinary Approaches to Medicine*, 2020, 1. - 57-60.

36. Керкешко Г.О., Корневский А.В., Соколов Д.И., Сельков С.А. Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии // *Медицинская иммунология*, 2018. Т. 20, № 4. С. 485-514

Список литературы к главе 2.3.

1. Болтовская М.Н., Маршицкая М.Н., Назимова С.В. и др. Анализ результатов клинического использования ПАМГ-теста у беременных группы риска// *Ак. и гин.*- 1999.- №6.- С. 11-13.

2. Канышкова Т.Г., Бунева В.Н., Невинский Г.А.// *Биохимия.*- 2001.- т. 66.- вып. 1.- С. 5-13.

3. Каюпова Н.А., Назыров А.Т., Исраилова М.З. Основы перинатальной биохимии. – Алматы, 1998. – С. 198.

4. Несяева Е.В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез. клиника, диагностика // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 2. – С. 3-7.

5. Раисова А.Т. Невынашивание беременности эндокринного генеза. – Алматы, 2004. – 24 с.

6. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2007. – №2. – С. 62-64.

7. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Профилактика осложнений беременности у женщин с привычным невынашиванием // *Вопросы гинек., акуш. и перинатологии.* – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 33-41.

8. Панков Ю.А. Новые системы проведения сигналов в механизмах гормональной регуляции// *Проб. Эндокринологии.* - 2000. - т.46. - №2. - С.3-5.

9. Rossi R., Zatelli M.C., Franceschetti P. Et al. Inhibitory effect of dihydrotestosterone on human thyroid cell growth // *J of Endocrinol.* - 1996. -V.151. - P.185-194.

10. Stephen B., Mooney M.D., Linda C., et al. *Endocrinology of pregnancy.* –2002. – P. 250-255.

11. Lösel R.M., Falkenstein E., Feuring M., et al. Nongenomic Steroid Action: Controversies, Questions, and Answers // *Physiol. Rev.* – 2003. – № 83. – P. 965–1016.

12. Abdrakhmanova G., Choddunska H., Vyklicky L. Jr. Effects of steroids on NMDA receptors and excitatory synaptic transmission in neonatal

motoneurons in rat spinal cord slices //Eur. J. Neuroscience. – 2001. – Vol. 14. – P. 495–502.

13. Lösel R., Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones //Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2003. – Vol. 4. – P. 46–56.

14. Mark E. Molitch, Lisa P. Purdy. Endocrine disorders of pregnancy //Your Endocrine Source. – 2002. – Chapter 14. – P. 268.

15. Rankouhi T.R., Sanderson J.T., van Holsteijn C., et al. Effects of Natural and Synthetic Estrogens and Various Environmental Contaminants on Vitellogenesis in Fish Primary Hepatocytes: Comp. of Bream (*Abramis brama*) and Carp (*Cyprinus carpio*) //Toxicol. Sci. – 2004. – Vol. 81, № 1. – P. 90–102.

16. Benten W.P., Stephan C., Lieberherr M., et al. Estradiol signaling via sequestrable surface receptors //Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. – P. 1669–1677.

17. Nandini V., Sonoko O., Donald P. Estrogen and Thyroid Hormone Receptor Interactions: Physiological Flexibility by Molecular Specificity//Physiol. Rev. – 2002. – Vol. 82. – P. 923–944.

18. Dumps P., Meisser A., Pons D., et al. Accuracy of single measurements of pregnancy-associated plasma protein-A, human chorionic gonadotropin and progesterone in the diagnosis of early pregnancy failure//Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2002. – Vol. 100, № 2. – P. 174–180.

19. Butte N.F. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus //Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71, № 1. – P. 1256.

20. Сухинин М. Новый взгляд на роль половых гормонов//Мединфа. – <http://medinfa.ru/article/4/118363/>.

21. Милованов А.П. Патология системы "мать-плацента-плод": рук. для врачей. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.

22. Абрамченко В.В., Данилова Н.Р., Костюшов Е.В. Теория гипокальциурии и оксидативного стресса в возникновении гестоза и его профилактики препаратами кальция //Пробл. репродукции. – 2002. – № 4. – С. 13–15.

23. Культербаева М.А. Центральная и регионарная гемодинамика у беременных с гестозом: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.01. – М., 2001. – 25 с.

24. Мышкин В.А., Игбаев Р.К., Срубиллин Д.В., Чернов В.Н., Ибатулина Р.Б., Еникеева Д.А. Применение цистамина и мексидола для коррекции перекисного окисления липидов при экспериментальной гемической гипоксии //Материалы IX Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век». – Далянь, 2005. – С. 216–218.

25. Шаповаленко С.А. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации

//Вестник Росс. ассоциации акушеров-гинекологов. – 2001. – № 6. – С. 40-43.

26. Siristatidis C., Salamalekis E., Kassanos D., et al. Alteration in doppler velocimetry indices of the umbilical artery during fetal hypoxia in labor in relation to cardiotocography and fetal pulse oxymetry findings //Arch. Gynecol. Obstet. – 2005. – Vol. 19. – P. 159–162.

27. Тетрашвили Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше //Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 2. – С. 124–129.

28. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности //М.: Издательство РАМН, 2003.–400с.

29. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности//М.: Издательство РАМН, 2003.–400с.

30. Бойчук С.В, Мустафин И.Г., Фассахов Р.С. Апоптоз: характеристика, методы изучения и его роль в патогенезе atopических заболеваний// Казанский мед.журнал. – 2000 – №3. – С.217-222.

31. Мохиль-Дейн Х., Белушкина Н.Н., Петрова У.Н., Обухова В.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Исследование уровня апоптоза и экспрессии Fas и Fas-L в лейкоцитах периферической крови у детей, больных системной красной волчанкой //Вопросы биол., мед. и фарм. химии. – 2003. – №2 – С. 28-32.

32. Hutchinson K.A., DeCherney A.H. The endocrinology of pregnancy //Medicine of the mother and fetus. – 2-nd edition. – Philadelphia: JB Lip. Comp., – 1999. – 105 p.

33. Новиков П.Д., Новиков Д.К. Сравнительная характеристика современных методов иммунофенотипирования лимфоцитов// Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2000. – №1. – С. 62-66.

34. Чистякова Г.Н., Черданцева Г.А. Экспрессия маркеров активации иммунной системы в ранние сроки беременности // Иммунология. – 2004. – №6. – С. 377-378.

35. Севастьянова О. Ю., Теплова С. И., Черданцева Г. А. и др. Показатели популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при неосложненной беременности по материалам проточной цитофлюориметрии // Журн. микробиол. – 2001. – № 4. – С. 97-100.

36. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. – М.: Медицинская книга, 2003. – 226 с.

37. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of placenta.-995, Oxford.-246 p.

38. Meekins W., Luckas M.J., Pijnenborg R. Histological study of decidual spiral arteries and the presence of maternal erythrocytes in the

intervillous space during the first trimester of normal human pregnancy // *Placenta*.- 1997.-vol. 18. – N516.-P.459-465.

39. Задорожная Т.Д., Туманова Л.Е., Ещенко О.И. Морфологические изменения маточно-плацентарного комплекса при гестозах беременных // *Актуальные вопросы патологической анатомии (сборник научных трудов)*. – Харьков. – 1990. – С. 105-107.

40. Robertson W.B., Khong T.Y., Brosens I., De Wolf, Sheppard B.H., Bonnar J. The placental bed biopsy: review from three European centers // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 155. – P.401-412.

41. Волощук И.Н. Патология спиральных артерий матки и ее значение в патогенезе нарушений маточно-плацентарного кровотока// *Вестник АМН СССР*. – 1991. - №5. – С. 22-26.

42. Wigglesworth J.S. Fetal growth retardation. Animal model: Uterine wessel ligation in the pregnant rat // *Amer. Journal of Pathology*. – 1974. – Vol. 77. – P.347-350.

43. Pijnenborg R., Anthony J., Davari D.A. et al. Placental bed spiral arteries in hypertensive disorders in pregnancy//*Brit. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol.98.- P.648-655.

44. Brosens I., Robertson W.B., Dixon H.D. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia// *Obstet. Gynecol. Ann.* – 1972. – Vol. 1. – P.177-191.

45. Robertson W.B., Brosens I., Dixon G. Uteroplacental vascular pathology// *Europ. J. Of Obstet. Gynaecol. and Reprod. Biol.* – 1975. – Vol. 5. – P. 47-65.

46. Sheppard B.H., Bonnar J. An ultrastructural study of uteroplacental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation// *Brit. J. Obstet. Gynecol.* – 1981. – Vol. 88 – P.695-705.

47. Althabe A.S. Maternal endovascular invasion in hypertensive pregnant// *Placenta*.-1985.-Vol. 6. -P.265-276.

48. Абдуллаходжаева М.С., Кхваджа С., Магруппов А. Характеристика маточно-плацентарного комплекса при преждевременно отслойке нормально расположенной плаценты // *Архив патологии*. – 1990. - №1. – С.36-42.

49. Крамарская Н.Б. Клинико-морфологические аспекты преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты// *Акушерство и гинекология*. – 1986. - №3. – С. 59-63.

50. Fruska T. Histological features of uteroplacental vessel in normal and hypertensive patients in relation to birthweith // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* -1989.-Vol.96., №7.-P.835-839.

51. Khong T.Y., Pearse J.M., Robertson W.B. Acute atherosis in preeclampsia: Maternal determinants and fetal outcome in the presense of leasion // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1987.-Vol.157.-P.360-363.

52. Супруга О.М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных//Акуш. и гинекол. –1995.-№6.- С.5

53. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis// Brit. J. Obstet. Gynaecol.-2001.-Vol.1108.-P.777-783.

54. Breier G. Angiogenesis in embryonic development – a review//Troph. Res. – 2000.-Vol.14.- P.11-15.

55. Folkman J. Clinical application of research on angiogenesis// N.Engl. J. Med. – 1995.-Vol.333.-P.1757-1763.

56. Каюпова Л.С., Кравцова Н.В., Дзоз Л.С., Курманова А.М. Иммунологические критерии плацентарной недостаточности // Известия НАН. Серия Биологическая и медицинская, 2017 - № 1 (319). - С. 63-70.

Список литературы к главе 2.4.

1. Безнощенко Г. Б. Синдром системного воспалительного ответа в акушерской клинике: решенные вопросы и нерешенные проблемы // Росс.вестник акушера-гинеколога. 2018;18(4):6-10.

2. Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа. Русский медицинский журнал. 2004;12:13:141-144.

3. Ванько Л.В., Сафонова В.Г., Матвеева Н.К., Сухих Г.Т. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010;64.

4. Bone RC, Yrodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1997;112:235-243.

5. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе. Научный обзор. Сибирский медицинский журнал. 2008;6:5-8.

6. Peltier MR, Faux DS, Hamblin SD, Silver RM, Esplin MS. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cell of women with a history of preterm birth. Journal of reproductive immunology. 2010;84:1:111-116.

7. Jorgensen I, Rayamajhi M, Miao EA. Programmed cell death as a defence against infection. Nature reviews immunology. 2017;17:3: 151-164.

8. Dubick A, Fransson E, Centini E, Andersson E, Byström B, Malmström A, Petraglia F, Sverremark-Ekström E, Ekman-Ordeberg G. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening. Journal of reproductive immunology. 2010;84:2:176-185. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.12.004>

9. De Guadiana Romualdo LG, Torrella PE, Acebes SR, Otón MDA, Sánchez RJ, Holgado AH, Santos EJ, Freire AO. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. Clinica Chimica Acta. 2017;464:6-11.

10. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2012;1:23-28.
11. Gomez-Lopez N, Guilbert LJ, Olson DM. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *Journal of leukocyte biology*. 2010;88(4):625-633.
12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. Учебное пособие для врачей. Москва: МИА, 2006;448.
13. Журавлев В.Н., Франк М.А., Петров Д.В. Острый гестационный пиелонефрит с позиции синдрома системной воспалительной реакции. *Урология*. 2006;4:40-44.
14. Баринов С.В., Безнощенко Г.Б. Нелегальные аборты и материнская смертность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2000;1:79-80.
15. Новиков С.Б., Безнощенко Г.Б. Прогнозирование и врачебная тактика ведения беременных с острым пиелонефритом с позиции теории системного воспалительного ответа. Материалы конференции «Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии». Томск. 2004; 51-53.
16. Кравченко Е.Н., Гордеева И.А., Кубарев Д.В. Инфекционно-воспалительные заболевания почек у беременных. *Диагностика и лечение*. *Акушерство и гинекология*. 2013;4:29-32.
17. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. Ст.-Петербург: ЭЛБИ-СПб. 2010;248.
18. Le Gall JR, Loirat P, Nicolas F, Granthil C, Wattel F, Thomas R, Glaser P, Mercier P, Latournerie J, Candau P, Macquin I, Alperovitch A, Bigel P. Use of a severity index in 8 multidisciplinary resuscitation centers. *Presse Med*. 1983;2:12:28:1757-1761.
19. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:8:801-810
20. Медвинский И.Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе. *Вестник интенсивной терапии*. 2000;1:21-24.
21. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике: руководство для врачей. Под ред. Макацария А.Д. Москва: МИА, 2010;886.
22. Киншт Д.Н., Верещагин Е.И., Пасман Н.М., Верещагин И.П. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция. *Вестник интенсивной терапии*. 1999;2:23-28.

23. Gomez R, Chezzi F, Romero R, Yoon BH, Mazo M, Berg SM. Two third of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable cytokine response before birth. *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 1997;176:514-520.

24. Gomez-Lopez N, Guilbert LJ, Olson DM. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *Journal of Leukocyte Biology*.

25. Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Галстян Г.М., Гельфанд Е.Б., Заболотских И.Б., Золотухин К.Н., Кулабухов В.В., Лебединский К.М., Левит А.Л., Нехаев И.В., Николенко А.В., Проценко Д.Н., Щеголев А.В., Ярошецкий А.И. Сепсис: терминология, патогенез, клинко-диагностическая концепция. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16:1:64- 72.

26. Давыдовский И.В. *Общая патология человека*. Москва: Медицина, 1969;612.

27. Bernard YR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2001;334:10:699-709.

28. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303-318. doi:10.1152/physrev.00024.2020

29. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021;193(16):E540-E548. doi:10.1503/cmaj.202604

30. Lize M. Grobbelaar et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19 / medRxiv, 2021

Научное издание

Курманова Алмагуль Медеубаевна

**ИММУНОГЕНЕЗ
АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

Монография

ИБ №15214

Подписано в печать 29.11.2021. Формат 60x84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Объем 10,0 п.л. Тираж 10 экз. Заказ №13363.

Издательский дом «Қазақ университеті»

Казахского национального университета им. аль-Фараби.

050040, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71.

Отпечатано в типографии издательского дома «Қазақ университеті».