



14. Аничков Н. М., Печеникова В. А. Сочетание аденомиоза и лейомиомы матки // Архив патол. – 2005. – N 3. – P. 31-34.
15. Hansen T., Wulgaris S., Siggelkow W. et al. Massive adenomyosis in a patient with uterus septus completes // Zentralbl. Gynecol. – 2006 – Vol. 128, N 3 – P. 153-156.
16. Goluda M., St Gabrys M., Ujec M. et al. Bicornuate rudimentary uterine horns with functioning endometrium and complete cervical-vaginal agenesis coexisting with ovarian endometriosis: a case report // Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 86, N 2. – P. 462-469.
17. Vinatier D., Orazi G., Cosson M. et al. Theories of endometriosis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 96, N 1. – P. 21-34.
18. Varma R., Rollason T., Gupta J.K. et al. Endometriosis and the neoplastic process // Reproduction. – 2004. – Vol. 127. – P. 293-304.
19. Matsuzaki .S, Murakami T., Uehara S. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis // Fertil. Steril. –2001. – Vol. 75, N 6. – P. 1198-1205.
20. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama K. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance // J. Mol. Endocrinol. – 2000. – Vol. 25, N 1. – P. 35-42.
21. Mihalyi A., Gevaert O., Kyama C.M. et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of plasma biomarkers // Hum. Reprod. – 2010.– Vol. 25. – P. 654-664.
22. Арчаков А.И. Постгеномные технологии и молекулярная медицина // Вест. РАН.–2004.–Т.74, N 5.– С.423-428.
23. Говорун В.М., Арчаков А.И. Протеомные технологии в современной биомедицинской науке // Биохимия.–2002.–Т.67, N 10.– P.1341-1359
24. Upadhyay R.D., Balasrinor N.H., Kumar A.V. et al. Proteomics in reproductive biology: beacon for unraveling the molecular complexities // Biochim. Biophys. Acta.–2013. – Vol. 1834, N 1. – P.8-15.
25. Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В. Междисциплинарные исследования в медицине. – М.: Техносфера, 2007. – 368 с.
26. Громов П.С., Целис Х.Э. От геномики к протеомике // Мол. биол.– 2000.– Т.34, N 4.–С.597-611.
27. Barbosa E.B., Vidotto A., Polachini G.M. et al. Proteomics: methodologies and applications to the study of human diseases // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2012. – Vol. 58, N 3. – P.366-375.
28. Сучков С.В., Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С. и др. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии // Вестн. РАМН. –2013. – N 1. – С. 65-71.
29. Kolialexi A., Mavrou A., Spyrou G. et al. Mass spectrometry-based proteomics in reproductive medicine // Mass Spectrom. Rev. – 2008. – Vol. 27, N 6. – P.624-634.
30. Zhang H., Niu Y., Feng J. et al. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls // Fertil. Steril. – 2006. – Vol.86, N 2. – P. 274-282.
31. Seeber B., Sammel M.D., Fan X. et al. Proteomic analysis of serum yields six candidate proteins that regulated in a subset of women with endometriosis // Fertil. Steril. – 2010. – Vol.93. –P.2137-2144.
32. Ametzazurra A., Matorras R., García-Velasco J.A. et al. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis // Hum. Reprod. – 2009. –Vol.24, N 4. – P.954-65.
33. Stephens A.N., Hannan N.J., Rainczuk A. et al. Post-Translational modifications and protein-specific isoforms in endometriosis revealed by 2D DIGE // J. Proteome Res. – 2010. –Vol. 9, N 5. – P.2438-2449.
34. Nabeta M., Abe Y., Takaoka Y. et al. Identification of anti-syntaxin 5 autoantibody as a novel serum marker of endometriosis // J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 91, N 1-2. – P. 48-55.
35. Nabeta M., Abe Y., Kagawa L. et al. Identification of anti- α -enolase autoantibody as a novel serum marker for endometriosis // Proteomics Clin. Appl. – 2009. – Vol. 3, N 10. – P.1201-1210.
36. Tokushige N., Markham R., Crossett B. et al. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95, N 1. – P.46-49.
37. Cho S., Choi Y.S., Yim S.Y. et al. Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis // Hum Reprod. –2012. –Vol. 27, N 2. – P. 515-522.
38. Ferrero S., Gillott D.J., Remorgida V. et al. Proteomic analysis of peritoneal fluid in fertile and infertile women with endometriosis // J. Reprod. Med. –2009. – Vol.54, N 1. – P. 32-40.
39. Gajbhiye R., Suryawanshi A., Khan S. et al. Multiple endometrial antigens are targeted in autoimmune endometriosis // Reprod. Biomed. Online. – 2008. –Vol. 16. – P. 817-824.
40. Gajbhiye R., Sonawani A., Khan S. et al. Identification and validation of novel serum markers for early diagnosis of endometriosis // Hum. Reprod. –2012. –Vol.27, N 2. – P. 408-417.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 612-017:1+618.2

Д.Д. Нефедова, В.А. Линде, М.А. Левкович

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniia.ru

В обзоре литературы с современных позиций рассмотрены механизмы, наблюдаемые при физиологическом и патологическом течении беременности. Представлены и обсуждаются различные гипотезы развития гестационного процесса. В частности, приведены факты, свидетельствующие о роли локальной иммуносупрессии в развитии беременности. При этом активное участие принимают антигены HLA класса, естественные клетки-киллеры, про- и противовоспалительные цитокины. При нормальном течении беременности цитокиновый баланс смещается в сторону иммуносу-



прессорных Th-2 цитокинов, ингибирующими реакции клеточного иммунитета и стимулирующих стероиды (прогестерон, ХГ) и выработку блокирующих антител. Обсуждается роль процессов апоптоза и Т-регуляторных клеток в генезе осложненного течения беременности. Предполагается, что при беременности возникает уникальное взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом матери, роль главного регуляторного звена выполняют клетки, осуществляющие реакции врожденного иммунитета.

Ключевые слова: беременность, цитокины, иммунитет.

D.D. Nefedova, V.A. Linde, M.A. Levkovich

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PREGNANCY (REVIEW)

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: secretary@rniiap.ru

In a review of literature from the modern point of the mechanisms of observed during physiological and pathological pregnancy. Present and discuss the various hypotheses of gestation. In particular, shows evidence of local immunosuppressive role in the development of pregnancy. At the same time actively involved antigens HLA class, natural killer cells, and pro-and anti-inflammatory cytokines. In normal pregnancy, the cytokine balance towards the immunosuppressive Th-2 cytokines that inhibit the cellular immune response and stimulating steroids (progesterone, hCG) and the development of blocking antibodies. The role of apoptosis and T regulatory cells in the pathogenesis of complicated pregnancy. It is assumed that during pregnancy there is a unique interaction between the innate and adaptive immune mothers, the role of chief executives of the regulatory cells perform, asking for the innate immune response.

Keywords: pregnancy, cytokines, immune system.

Беременность является уникальным с точки зрения трансплантационной иммунологии феноменом «мирного сосуществования» материнского организма и полуаллогенного плода [1]. Фетоплацентарные взаимодействия формируются в процессе дробления яйцеклетки в маточной трубе, когда начинаются взаимоотношения между зиготой и материнским организмом, т.е. антигены плода обнаруживаются иммунной системой матери очень рано – на 2-3-й день после оплодотворения. Процесс имплантации подобен инвазии в ткань эндометрия: на 7-й день после овуляции в ткань эндометрия внедряются эмбриональные кровеносные сосуды. В кровотоке происходит тесное соприкосновение клеток иммунной системы матери и плода. Именно в фетоплацентарном комплексе становятся возможны контакты между двумя генетически чужеродными организмами - матери и плода, которые в конечном итоге заканчиваются отторжением или сохранением беременности.

В настоящее время установлено, что для нормального течения беременности необходимо состояние локальной иммуносупрессии, что ведет к формированию защитного барьера и предотвращает отторжение наполовину чужеродного плода, что обуславливается ограничением активности естественных киллеров, макрофагов и активацией супрессорных клеток [2,3]. Во время беременности в организме матери происходит перестройка, обеспечивающая успешное развитие плода, заключающаяся в преобладании выработки антител над цитотоксической активностью лимфоцитов. Такая перестройка начинается уже в лютеиновой фазе менструального цикла, когда зародыш только внедряется в матку [4]. Контакт между бластоцистой и эндометрием, формируя иммунорегуляторное микроокружение, может определять участие иммунопатологических процессов в неблагоприятном течении беременности [5,6,7]. Результаты исследований последних лет указывают на то, что центральную регуляторную роль во многих

процессах, происходящих в пределах фетоплацентарного комплекса, могут играть цитокины, которые участвуют как в регуляции нормального развития плода, так и в реализации механизмов осложненного течения беременности. Посредством цитокинов и их рецепторов происходит взаимодействие между трофобластом и децидуальными клетками, что обеспечивает толерантность между организмом матери и плодом. Цитокины продуцируются трофобластическими и лимфомиелоидными клетками. Согласно теории иммунотрофизма успешность протонирования беременности зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов [8]. Установлено, что при нормальном течении беременности цитокиновый баланс смещается в сторону иммуносупрессорных Th-2 цитокинов (IL-4, IL-10, TGF- β), ингибирующими реакции клеточного иммунитета и стимулирующих стероидогенез (прогестерон, ХГ) и выработку блокирующих антител. В частности, IL-4 ингибирует простагландин и цитокиновую продукцию моноцитов, регулирует активацию моноцитов и Т-клеточную цитотоксичность [9,10]. TGF- β тормозит плацентарную дифференциацию и инвазию трофобласта, депозицию внеклеточного матрикса, продукцию цитокинов макрофагами [11]. IL-10 играет большую роль в направлении дифференциации Th-0 в Th-2 фенотип, оказывает ингибирующий эффект на продукцию простагландинов и цитокинов макрофагами, а также усиливает на клетках трофобласта экспрессию HLA-G молекул, необходимых для успешной имплантации эмбриона и поддержании активности Th-2-клеток. Исследованиями на экспериментальных животных показано, что ингибция продукции IL-10 на ранних сроках вызывает прерывание беременности [12,13]. Кроме того, TGF- β и IL-10 способствуют генерации регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью [14,15]. Цитокины Th-2 типа преобладают в крови начиная с ранних сроков нормально развивающейся беременности. Они выделяются фетоплацентарным комплексом на протяжении



всех трех триместров и определяются одновременно и в децидуальной ткани, и в клетках плаценты. Уровень продукции иммуносупрессивных цитокинов связывают с эффективностью функционирования иммунных механизмов формирования толерантности. Th-1 тип ответа характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов - интерферона- γ (IFN- γ), фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов: IL-2, IL-12, IL-1, IL-8, - и преимущественно клеточными реакциями иммунитета, является пагубным для беременности и ведет к ее преждевременному прерыванию за счет цитотоксического и цитостатического действия на трофобласт. Под влиянием провоспалительных цитокинов происходит не только реализация цитотоксического потенциала, но и активация внутрисосудистой коагуляции во вновь образовавшихся материнских сосудах.

Роль Th-1 цитокинов при невынашивании беременности объясняется эмбриотоксичным действием IFN- γ и TNF- α . IL-1 и TNF- α регулируют апоптоз трофобластических клеток, продукцию протеаз, биосинтез простагландина и гормонов [16,17]. Th-1 цитокины (IFN- γ и IL-2) синтезируются в незначительных количествах по сравнению с количеством Th-2 цитокинов в I триместре и едва определяются во II и III триместрах. Цитокины Th-1 и Th-2 находятся в антагонистических отношениях. Это объясняет наличие высокого уровня Th-2 цитокинов при нормальной беременности. В частности, доминирование гуморального иммунитета над клеточным связывают с увеличением продукции IL-4, который стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов и одновременно подавляет генерацию цитотоксических и NK-лимфоцитов и продукцию IFN- γ [18]. Высказывается мнение, что начальный период после оплодотворения характеризуется временной воспалительной реакцией со стороны эндометрия, с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF- α . Данная реакция является необходимой для успешного прикрепления и имплантации бластоцисты, поскольку блокада рецепторов этих цитокинов на материнском эндометрии предотвращала в эксперименте имплантацию зародыша, индукцию ангиогенеза. Одним из механизмов влияния IL-1, а также фактора ингибции лейкоза на начальные этапы эмбриогенеза, по-видимому, является усиление адгезивных свойств трофобласта. Одновременное наличие небольших количеств IFN- γ необходимо для ограничения инвазии трофобласта [19,20].

С наступлением беременности на системном уровне резко усиливается продукция провоспалительных цитокинов клетками фагоцитарного ряда, в конце беременности секреторная активность периферических фагоцитов падает. На локальном уровне отмечается противоположная направленность активности макрофагов - в начале беременности происходило угнетение синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, а в конце гестации - его усиление. С другой стороны, чрезмерное повышение провоспалительных цитокинов оказывает прямой эмбриотоксический эффект, нарушает процессы плацентации, формирования эмбриона, может приводить к тромбозам и ишемическим некрозам в плаценте. Отмечена высокая чувствительность зародыша к этим медиаторам. В результате их взаимодействия в эндометрии формируется патологический тип иммунного ответа на антигены трофобласта и следующий за этим каскад реакций, приводящих к невынашиванию беременности.

Во время нормальной беременности отмечается индукция реакций, направленных на сдерживание воспали-

ния, чему способствует высокий уровень рецепторного антагониста IL-1 и растворимой формы рецептора IL-1, препятствующей взаимодействию цитокинов с рецептором на поверхности эффекторных клеток [21]. Индукция и поддержка гестационной иммуносупрессии достигается в результате сложного взаимодействия цитокин-опосредованных и клеточных механизмов регуляции иммунитета у беременных [22]. В то же время развитие иммунных дисфункций, по данным литературы, ассоциировано с осложненным течением беременности [23].

На развитие Th-1 и Th-2 типа ответа влияет ряд факторов, главными из которых являются цитокины и гормоны. Основными триггерами, стимулирующими синтез цитокинов в моноцитах, макрофагах с последующим развитием каскада патологических иммунных реакций являются инфекционные агенты, способные длительно персистировать в эндометрии, а в лимфоцитах - специфические антигены. Большинство исследований свидетельствует об активации Th1-клеток и, соответственно, усиленной продукции провоспалительных цитокинов [24].

Однако в последних публикациях были получены данные, не укладывающиеся в рамки этого представления. Оказалось, что выявление в крови повышенного содержания Th-1 цитокинов не всегда коррелирует с неблагоприятным течением и исходом беременности и, наоборот, при акушерской патологии может отмечаться высокий уровень Th-2 цитокинов [25]. Высказываются сомнения в необходимости четкого деления Т-хелперов на подтипы, поскольку Т-клетки демонстрируют широкое разнообразие своих «цитокиновых профилей» [26,27].

Таким образом, согласно устоявшимся представлениям физиологическая беременность ассоциирована с доминированием иммуносупрессивных цитокинов, а активация Th-1 приводит к срыву толерантности и прерыванию беременности. Все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что концепция «беременность как феномен Th-2» продолжает оставаться актуальной, однако эффект цитокинов зависит от дозы, их сочетания, порядка действия, что в комплексе и определяет финальный исход. Оценка продукции цитокинов при беременности позволяет уточнить физиологические механизмы, определяющие защиту плода, выявить маркеры нарушений цитокинового баланса при патологии беременности.

Ключевым этапом формирования специфического иммунного ответа является активация Т-клеток. Этот процесс является результатом распознавания презентированных антигенных пептидов в комплексе с молекулами HLA класса II на поверхности антигенпрезентирующих клеток. В зависимости от силы антигенного сигнала - высоко- или низкоаффинное связывание антигена с Т-клеточным антигенным рецептором (TcR), - происходит выбор типа клеточного ответа. Сильный сигнал приводит к экспрессии генов, характерных для Th-1, и к развитию Т-клеточного ответа. При поступлении более слабых импульсов (или сигнала от дендритных клеток II типа) транскрипционные факторы определенного спектра активируют ген IL-4, происходит дифференцировка по Th-2 типу и развитие гуморального иммунного ответа.

В последние годы установлено, что переход лимфоцитов в активное состояние требует наличия второго сигнала, транслируемого через мембранные молекулы антигенпрезентирующих клеток и секретируемые ими цитокины (IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, TNF- α). Принято считать, что наличие двух активирующих сигналов является обязатель-



ным условием активации лимфоцитов. В том случае, когда непримированный Т-лимфоцит получает лишь «первый активационный сигнал» (пептид в комплексе с HLA класса II), он претерпевает активационный апоптоз или же входит в состояние клональной анергии. Данный механизм, по-видимому, играет существенную роль в формировании периферической толерантности к антигенам развивающихся гамет и плода [28,29].

Представленные как в децидуальной, так и в плодовой части плаценты, в частности строме ворсин хориона, мононуклеарные фагоциты обеспечивают многочисленные регуляторные и эффекторные функции. Это защита плода от инфекции, ремоделирование маточно-плацентарной ткани, презентация антигена и иммуносупрессия, участие в генезе невынашивания беременности. Данные функции обеспечиваются продукцией цитокинов и ростовых факторов: TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, VEGF. Предполагается, что провоспалительные цитокины, продуцируемые макрофагами, такие как TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, стимулируют синтез простагландинов и тем самым индуцируют сократительную активность миометрия, что приводит к преждевременным родам или внутриутробной гибели плода. Более того, показано, что макрофаги могут продуцировать стимуляторы сокращения маточной мускулатуры PGE2 и PGF2a [30].

Считается доказанной связь между воздействием липополисахаридов (ЛПС) и увеличением продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов клетками фетоплацентарного комплекса. Роль стимула, активирующего макрофаги, может выполнять не только инфекционный агент. Те же реакции могут быть вызваны и эндогенными причинами. Такими факторами могут быть сигнальные молекулы (гормоны, цитокины и др.) или локальное изменение концентрации кислорода, то есть гипоксия, имеющее место, в частности, при гестозе. Локальная гипоксия оказывает существенное влияние на продукцию цитокинов в периферических мононуклеарных клетках, тканевых макрофагах и макрофагах фетоплацентарного комплекса.

Макрофаги также способны к секреции трансформирующего ростового фактора (TGF- β), который играет важную роль в эмбриональном морфогенезе и влияет на функции клеток трофобласта и эндометрия, а также иммунокомпетентных клеток. Известно, что ряд продуцируемых макрофагами цитокинов (TNF- α , IL-1 и IL-6) обладают активностью в отношении эндотелиальных клеток сосудов. Так, эндогенный IL-1 β снижает продолжительность жизни клеток эндотелия. TNF- α в небольших количествах и при кратковременном воздействии стимулирует образование сосудов. Однако длительное воздействие или повышение концентрации этого цитокина вызывает торможение пролиферации и апоптоз клеток эндотелия, что может приводить к нарушениям микроциркуляции в ткани плаценты [31]. Активация клеток, наблюдающаяся во время беременности, сопровождается одновременным усилением процессов апоптоза. В процессе имплантации апоптоз необходим для децидуализации маточного эндометрия, ремоделирования тканей материнской децидуальной оболочки, инвазии эмбриона и обеспечения иммунной толерантности к беременности.

В начале физиологической беременности происходит активация апоптоза периферических моноцитов и лимфоцитов. В конце беременности имеет место стабилизация процессов апоптоза, но сохраняется высокий уровень клеток, находящихся на его поздних этапах. Вероятно,

обусловленная апоптозом элиминация активированных клонов клеток является защитным механизмом, поскольку активированные клетки могут быть опасны для развивающегося плода [32]. Таким образом, апоптоз может играть значительную роль в регуляции материнского иммунного ответа и в развитии осложнений беременности.

В последние годы было продемонстрировано, что наряду с цитокинами посредниками активной иммуносупрессии могут выступать регуляторные Т-клетки с супрессорной активностью CD4+CD25+ Foxp3 [33]. Данная популяция регуляторных Т-лимфоцитов локально ингибирует активацию Т-лимфоцитов и сдерживает иммунный ответ матери, направленный против плода, предотвращает развитие аутоиммунных процессов при наличии аутоагрессивных клонов лимфоцитов. Регуляторные Т-клетки поддерживают иммунологическую толерантность [34].

В ранний период беременности в циркулирующей крови женщин повышается содержание CD4+CD25+ Foxp3 клеток, продуцирующих IL-10, что возможно обусловлено активацией иммунной системы в этот период и необходимостью сдерживать избыточный иммунный ответ. Максимум содержания этих клеток приходится на II триместр беременности. Содержание функционально-активных клеток возрастает и в децидуальной оболочке. При самопроизвольном выкидыше содержание регуляторных клеток в плаценте существенно ниже, что связано со снижением ими продукции TGF- β 2. Предполагается, что TGF- β 2 в матке угнетает лимфокин-активированные NK-клетки (ЛАК), которые прямо или косвенно опосредуют аборт и регулируют инвазию трофобласта в спиральные артерии. В крови женщин с синдромом задержки развития плода содержание Т-регуляторных клеток повышается, что позволяет предположить их участие в патогенезе развития акушерской патологии.

Одним из факторов, вызывающих иммунотолерантность является кортикостерон-рилизинг гормон (CRH), который участвует в локальном иммунном ответе, вызывая дифференцировку эндометриальной стромы в децидуальную ткань. Более того, он увеличивает апоптоз активированных Т-лимфоцитов путем экспрессии Fas-L на трофобласте, который при физиологической беременности играет важную роль в ограничении иммунного ответа, опасного для развивающегося плода. При значительном снижении концентрации Fas-L возникает опасность отторжения плода. Особый интерес вызывает иммунокорригирующая функция плаценты. Многоядерный синцитиотрофобластный слой плаценты считают своеобразным «щитом» для плода, служащим барьером для материнских иммунных эффекторных механизмов. Одной из особенностей трофобласта является то, что клетки его наружной части на ранних сроках беременности не имеют на своей поверхности HLA-антигенов, а внутренний слой содержит нетрадиционный HLA-G [35]. Предполагают, что данная форма HLA выполняет функцию «универсальной карты идентичности», позволяя клетке плода быть распознанной как «своя» и избежать атаки NK-лимфоцитов, которые лизируют клетки, лишенные HLA. Подавление активности NK основано на том, что они распознают HLA-антигены через ингибирующий рецептор, который передает негативный сигнал. Известно, что трофобласт экспрессирует 2 молекулы HLA C и E, которые способны угнетать или активировать NK в зависимости от того, с какими рецепторами активирующими или ингибирующими они связаны [36]. В 10-30% случаев в крови у матери присутствуют антите-



ла к "отцовским" HLA-антигенам плода [37], но обычно они не оказывают отрицательного действия, поскольку блокируются растворимыми "отцовскими" антигенами плода и особыми антителами к таким HLA-антигенам [38]. Более того, существует мнение, что антитела к антигенам отца на плаценте обладают иммуотропным свойством, блокируя эфферентное звено иммунного ответа на местном уровне, вследствие чего плацента становится иммунологически привилегированной тканью. Такие антитела с 70-х годов прошлого века получили название "блокирующих" или защищающих факторов. В тех случаях, когда у беременных определяется снижение содержания в крови "блокирующих" факторов, может происходить потеря беременности. Одновременно трофобласт секретирует β 2-микроглобулин, человеческий плацентарный белок-14, лактоген, а печень плода – α -фетопротеин, также угнетающие пролиферативную активность Т-клеток. От повреждения комплементом трофобласт защищает специальный

белок TLX (CD46), связывающий активные компоненты C3b и C4b [39]. Эти и ряд других механизмов обеспечивают подавление иммунологической реактивности материнского организма по отношению к развивающемуся плоду. При этом иммуносупрессия касается Т-клеточного звена и – системы цитотоксических NK-клеток. В то же время иммунные механизмы, защищающие эмбрион, включают: продукцию блокирующих антител, преобладание эффекта активации Th-2 лимфоцитов и высвобождение защитных цитокинов, подавляющих Th-1 лимфоциты. Это означает, что при беременности возникает уникальное взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом матери, что подтверждает необходимость сохранения баланса иммунных взаимоотношений в системе мать-плацента-плод и дают основание для дифференцированного подхода к разработке схем диагностики и терапии осложненного течения беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moffett A., Loke Y.W. The immunological paradox of pregnancy: a reappraisal // *Placenta*. – 2004. – Vol. 25. – P.1– 8.
2. Abbas A.K., Lohr J., Knoechel B. Balancing autoaggressive and protective T cell responses // *Autoimmun.* – 2007. – №28. – P. 59–61.
3. Allan S.E., Broady R., Gregori S. CD4+ T-regulatory cells: toward therapy for human diseases // *Immunol Rev.* – 2008. – №223. – P. 391–421.
4. Mihm M., Gangooly S., Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women // *Anim Reprod Sci.* – 2011. – №124(3–4). – P.229–36.
5. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности // *Иммунология*. – 2005. – Т. 9, №2. – С.103–108.
6. Achache, H. and Revel, A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. // *Hum. Reprod. Update*. – 2006. – №12 (6). – P.731–746.
7. Bazer, F.W., Wu, G., Spencer, T.E., Johnson, G.A., Burghardt, R.C. and Bayless, K. Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. // *Mol. Hum. Reprod.* – 2010. – №16(3). – P.135–152.
8. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship – is successful pregnancy a Th2 phenomenon? // *Immunol. Today*. – 1993. – Vol. 14. – P. 353–356.
9. Zhang J.H., He H., Borzychowski A.M. Analysis of cytokine regulators inducing interferon production by mouse uterine natural killer cells // *Biol. Reprod.* – 2003. – Vol. 69. – P. 404–411.
10. Arinola O.G., Louis J., Tacchini-Cottier F., Aseffa A., Salimonu L.S. Interleukin-4 (IL-4) and interferon-gamma (IFN-gamma) in pregnant C57BL/6 mice infected with L. major at different gestational periods. // *West Afr J Med.* – 2004. – № 23(3). – P.202–207.
11. Matsumura T., Hayashi H., Takii T. TGF- β down-regulates IL-1, induced TLR2 expression in murine hepatocytes // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2004. – Vol. 75. – P.1056–1061.
12. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.
13. Saito S., Nakashima A., Shima T., and M. Ito, "Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy" // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2010. – Vol.63. – P. 601–610.
14. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // *Акуш. и гин.* – 2006. – № 2. – С.11–015.
15. Denney J. M., Nelson E. L., Wadhwa P. D. "Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy" // *Cytokine*. – 2011. – №53. – P. 170–177.
16. Abumaree M.H., Stone P.R., Chamley, L.W. The effects of apoptotic, deported human placental trophoblast on macrophages: Possible consequences for pregnancy // *J Reprod Immunol.* – 2006. – №72(1–2). – P. 33–45.
17. Vacchio M.S., Hodes R.J. Fetal expression of Fas ligand is necessary and sufficient for induction of CD8 T cell tolerance to the fetal antigen H-Y during pregnancy // *J Immunol.* – 2005. – №174. – P. 4657–4661.
18. Sykes L., MacIntyre D. A., Yap X., Ponnampalam S. Tiong Ghee Teoh, 2 and Phillip R. Bennett I. Changes in the Th1:Th2 Cytokine Bias in Pregnancy and the Effects of the Anti-Inflammatory Cyclopentenone Prostaglandin15-Deoxy-Prostaglandin // *Mediators of Inflammation*. – 2012. – Vol.416739. – P.1030–1055.
19. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses // *Adv Immunol.* – 2007. – №96. – P. 41–101.
20. Shawn P., Murphy3., Chandrakant T. Interferon Gamma in Successful Pregnancies // *Biology of Reproduction*. – 2009. – №80. – P. 5 848–859.
21. Casart Y.C., Tarrazzi K., Camejo M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-1 β and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy // *Gynecological Endocrinology*. – 2007. – Vol.23. – № 5. – P. 300–303.
22. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus // *Nature Immunology*. – 2004. – Vol.5. – P. 266 – 271.
23. Laird S.M., Tuckerman E.M., Cork B.A. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 9. – P.163–174.
24. Kwak-Kim J.Y., Chung-Bang H.S., Ng S.C., Ntrivalas E.I. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF // *Human Reproduction*. – 2003. – №18(4). – P. 767–73.
25. Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S. Th1/Th2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines pregnancy/early abortion: reexamining the Th1/Th2 paradigm // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2004. – Vol.13. – P. 93–119.
26. Ogawa K. Activin A Functions as a Th2 Cytokine in the Promotion of the Alternative Activation of Macrophages // *Immunol.* – 2006. – Vol.177, N.10. – P. 6787 – 6794.
27. Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю. Иммунология беременности // *Акуш. и гин.* – 2007. – № 5. – С.42–45.
28. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности – М.: РАМН, 2003. – 400 с.



29. Chrysoula Dosiou and Linda C. Giudice. Natural Killer Cells in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss: Endocrine and Immunologic Perspectives // *Endocrine Reviews*. - 2005. - Vol. 26. - № 1. - P. 44-62.
30. Сидельникова В.М., Кирющенков П.А. Гемостаз и беременность. - М.: Трида-Х, 2004.
31. Demir R., Kayisli U.A., Seval Y. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis // *Placenta*. - 2004. - Vol. 25, N 6. - P. 560-572.
32. Aschkenazi S. Differential regulation and function of the Fas/Fas ligand system in human trophoblast cells // *Biol. Reprod.* - 2002. - V. 66, N 6. - P. 1853-1861.
33. Ярилин А.А., Донецкова Ф.Д. Регуляторные Т-клетки, зависящие от фактора FOXP3, и перспективы их изучения при беременности // *Иммунология*. - 2005. - Т. 9. - С. 149-152.
34. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В. Иммунологическая загадка беременности. - Иваново, 2005. - С. 130-132.
35. Rizzo R., Vercammen M., van de Velde H., Horn P.A., Rebmann V. The importance of HLA-G expression in embryos, trophoblast cells, and embryonic stem cells // *Cell Mol Life Sci.* - 2011. - № 68(3). - P. 341-52.
36. Andalib A., Rezaie A., Oreizy F., Baluchi S. The Assessment of NK Cytotoxicity and CD56+/CD16+ Phenotype by Flow cytometry in PBL Isolated from Women with Recurrent Spontaneous Abortion // *Int. J. Immunol.* - 2005. - Vol. 2. - P. 213-218.
37. Божедомов, В.А., Гузов И.И., Теодорович О.В. Иммунологические причины бездетного брака (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. - 2004. - № 6. - С. 57-62.
38. Joan S. H., Margaret G. P. HLA-G and immune tolerance in pregnancy // *The FASEB Journal*. - 2005. - Vol. 19. - №. 7. - P. 681-693.
39. Schust D., Andelin C. Immunology of Isolated and Recurrent Spontaneous Pregnancy Loss // *Glob. libr. women's med.* - 2008. - №. 10. - P. 38-43.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.3-06

Е.И. Саркисова, А.В. Орлов

СПОСОБЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43*

Преэклампсия остается одним из сложных разделов в акушерстве и представляет собой одну из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. В обзоре обобщены данные последних лет относительно возможности прогнозирования этого осложнения. Рассмотрены факторы риска развития и некоторые аспекты патогенеза преэклампсии. Рекомендованы возможные способы прогнозирования данной патологии в I триместре беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, патогенез, способы прогнозирования.

E.I. Sarkisova, A.V. Orlov

METHODS TO PREDICT SEVERE FORMS OF PREECLAMPSIA DURING EARLY PREGNANCY

*Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia*

Due to the fact that preeclampsia remains one of the difficult issues in obstetrics and is one of the main reasons of maternal and perinatal morbidity and mortality all over the world, the data of late years about the possibility to predict this complication is summarized in the review. The authors consider the risk factors of preeclampsia development and some aspects of its pathogenesis. Possible methods to predict the given pathology in the first trimester of pregnancy are recommended.

Key words: preeclampsia, pathogenesis, prediction methods.