

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА CD4⁺T- ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ ГЕСТОЗЕ

Михайлова В.А., Онохина Я.С., Овчинникова О.М.,
Мирашвили М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А.,
Соколов Д.И.

Учреждение Российской академии медицинских наук «Научно-Исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН», Санкт-Петербург

Резюме. При физиологической беременности CD4⁺T-лимфоциты периферической крови мигрируют в децидуальную ткань матки. Целью настоящей работы была оценка экспрессии адгезионных молекул и хемокиновых рецепторов CD4⁺T-лимфоцитами периферической крови женщин при физиологической беременности и при беременности, осложненной гестозом. Установлено, что у женщин с физиологической беременностью по сравнению с небеременными женщинами повышено количество CD4⁺T-лимфоцитов, экспрессирующих CD184, CD119, CD192, CD197, Intergin β7, CD29, CD49d, CD11b. При гестозе по сравнению с физиологической беременностью снижено количество CD4⁺T-лимфоцитов, экспрессирующих CD49d, CD44, CD47, а также снижена интенсивность экспрессии CD47, CD29, CD49d, CD44, Integrin β7, CD54. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ ГК № 02.740.11.0711 и грантов Президента РФ № НШ-3594.2010.7, МД-150.2011.7.

Ключевые слова: CD4⁺T-лимфоциты, беременность, гестоз, CD184, CD47.

Mikhailova V.A., Onokhina Y.S., Ovchinnikova O.M., Mirashvili M.I., Zainulina M.S., Sel'kov S.A., Sokolov D.I.
EXPRESSION OF SURFACE MARKERS ON CD4⁺T-LYMPHOCYTES IN NORMAL PREGNANCY AND PRE-ECLAMPSIA

Abstract. In course of physiological pregnancy, peripheral blood CD4⁺T-lymphocytes normally migrate to the uterine decidual tissue. Hence, this study aimed to compare expression profiles of adhesion molecules and chemokine receptors on the surface of CD4⁺T-lymphocytes from peripheral blood in healthy pregnancy and in pre-eclampsia. The amounts of CD4⁺T-lymphocytes expressing CD184, CD119, CD192, CD197, β7 integrin, CD29, CD49d, CD11b were elevated in healthy pregnant women, as compared with non-pregnant women. The amounts of CD4⁺T-lymphocytes expressing CD49d, CD44, CD47, as well as intensity of CD47, CD29, CD49d, CD44, Integrin β7, CD54 expression proved to be decreased in cases of preeclampsia when compared with healthy pregnancy. This work was supported by grants ГК N 02.740.11.0711 from Russian Ministry of Education and Science, and Presidential grants НШ-3594.2010.7, МД-150.2011.7. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 3, pp 195-200)

Keywords: CD4⁺T-lymphocytes, pregnancy, pre-eclampsia, CD184, CD47.

Введение

Физиологическое течение беременности сопровождается миграцией лимфоцитов матери из периферической крови в децидуальную ткань,

что необходимо для поддержания иммунного гомеостаза ткани плаценты. В норме лимфоциты могут мигрировать в лимфатические узлы за счет взаимодействия с адгезионными молекулами GlyCAM [6], ICAM-1, VCAM-1 [8] высокого эндотелия венул лимфатических узлов. При физиологическом течении беременности эндотелиальные клетки децидуальной ткани и ткани плаценты среди прочих адгезионных молекул экспрессируют VCAM-1, ICAM-1 [7, 18],

Адрес для переписки:

Михайлова Валентина Анатольевна
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
Тел.: (812) 328-98-50.
E-mail: corbie@hotmail.ru

что делает эти клетки сходными по фенотипу с эндотелиальными клетками венул с высоким эндотелием. Проходя зону маточно-плацентарного кровообращения, лимфоциты контактируют с эндотелиальными клетками и могут мигрировать в децидуальную ткань. Присутствующие в децидуальной ткани лейкоциты могут образовывать скопления клеток – так называемые кластеры лимфоидных клеток. В этих кластерах присутствуют как CD56⁺NK-клетки, так и CD8⁺ и CD4⁺T-лимфоциты [14]. Несмотря на изменения количественного и качественного состава лейкоцитов, представленных в децидуальной ткани, к третьему триместру беременности в децидуальной ткани сохраняется присутствие NK-клеток, CD4⁺ и CD8⁺T-лимфоцитов [19]. Таким образом, миграция лейкоцитов в децидуальную ткань может приводить к формированию временных лимфоидных образований в функциональном отношении играющих, вероятно, важную роль в материнско-фетальных иммунологических взаимоотношениях.

В децидуальной ткани CD4⁺T-лимфоциты выполняют функцию поддержания иммунологической толерантности при физиологическом течении беременности. Так, связывание молекул В-7 дендритных клеток децидуальной ткани с рецепторами CTLA-4/CD28 CD4⁺T-лимфоцитов инициирует синтез дендритными клетками фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, что приводит к депривации триптофана из среды и супрессии пролиферативных процессов. Таким образом, опосредованно через дендритные клетки CD4⁺T-лимфоциты могут контролировать активность цитотоксических CD8⁺T-лимфоцитов в децидуальной ткани при физиологической беременности [15]. Кроме того, связывание CD47, экспрессируемого наивными CD4⁺T-лимфоцитами и CD4⁺T-клетками памяти, полученными из периферической крови матери, и наивными CD4⁺T-лимфоцитами пуповинной крови с присутствующим в децидуальной ткани при физиологической беременности TSP-1 приводит к экстрамитохондрической дифференцировке этих клеток в регуляторные Т-клетки [10]. В свою очередь регуляторные Т-лимфоциты в течение беременности также способствуют поддержанию состояния толерантности иммунной системы матери в отношении полуаллогенного плода за счет секреции TGF- β и IL-10 [11]. Физиологическое течение беременности, кроме того, сопровождается продукцией CD4⁺T-лимфоцитами децидуальной ткани таких цитокинов, как IL-4, LIF, M-CSF, необходимых как на этапе имплантации зародыша, так и для дальнейшего развития плода и ткани плаценты [17]. Снижение продукции этих и других цитокинов влечет за собой нарушение баланса цитокиновой сети ткани плаценты, что приводит к развитию таких патологий беременности, как гестоз [3]. Кроме того, снижение

количества CD4⁺T-лимфоцитов в децидуальной ткани может приводить к нарушению состояния иммунологической толерантности и также способствовать развитию гестоза [19]. Несмотря на важную роль CD4⁺T-лимфоцитов в поддержании профиля секретируемых цитокинов в децидуальной ткани и их влияние на другие клетки децидуальной ткани и плаценты, в литературе недостаточно внимания уделяется функциональному состоянию CD4⁺T-лимфоцитов при физиологической беременности и при гестозе. Ранее нами было установлено, что в периферической крови при гестозе снижено количество CD4⁺T-лимфоцитов [4]. Нами также отмечено, что при гестозе повышена адгезия лимфоцитов к активированному эндотелию [2]. Поэтому **целью настоящей работы** была оценка экспрессии адгезионных молекул и хемокиновых рецепторов CD4⁺T-лимфоцитами периферической крови женщин при физиологической беременности и при беременности, осложненной гестозом.

Материалы и методы

Обследовано 73 женщины: 27 небеременных женщин без признаков воспалительных процессов и иных признаков патологий на момент исследования, 22 беременные женщины с физиологическим течением беременности на сроке 38-39 недель, 24 беременные женщины с гестозом на сроке 38-39 недель. Возраст обследованных женщин находился в интервале от 18 до 37 лет и в среднем составил 31,6 \pm 4,2 года. Критериями исключения являлись сахарный диабет I типа, многоводие, маловодие, урогенитальная инфекция, острая инфекция или обострение хронической инфекции, гипертоническая болезнь и заболевания системы кровообращения. Материалом для исследования являлась периферическая кровь пациенток, забор которой осуществлялся в пробирки с антикоагулянтом Na₂ЭДТА. Получено информированное согласие пациентов на обследование. Окраску клеток цельной периферической крови антителами осуществляли в соответствии с указаниями производителя (BD, США). В исследовании применялись антитела к CD3, CD4; антитела к адгезионным молекулам – CD11a, CD11b, CD11c, CD18, CD29, CD49d, CD31, CD44, CD47, CD54, CD58, CD62L, integrin β 7; к активационному маркеру HLA-DR; антитела к хемокиновым рецепторам – CD192 (CCR2), CD196 (CCR6), CXCR5, CD197(CCR7), CD119 (рецептор к IFN γ), CD184 (CXCR4) (BD, США). Анализ флуоресценции лимфоцитов проводили при помощи проточного цитофлуориметра FACS Canto II (BD, США). Для этого проводили гейтирование лимфоцитов в координатах FSC – SSC (гейт P1, рис. 1А). События, попавшие в регион лимфоцитов, анализировали на предмет экспрессии CD3, CD4 и дифференцировали по фенотипу CD3⁺CD4⁺ (квадрант Q2,

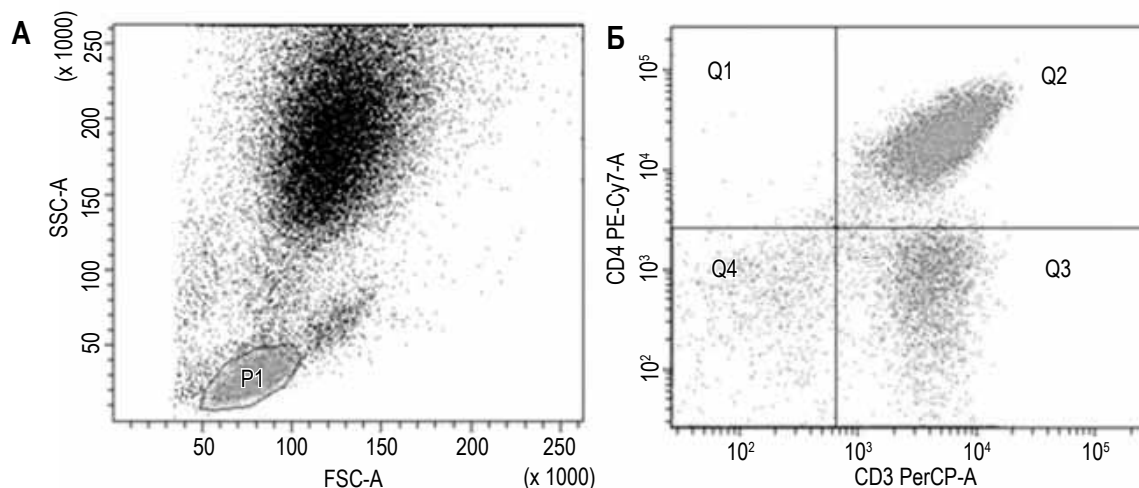


Рисунок 1. Графики последовательного гейтирования CD4⁺Т-лимфоцитов:

А) Двумерная гистограмма лейкоцитов в координатах FSC-SSC. Гейт P1 содержит лимфоциты;

Б) Двумерная гистограмма лимфоцитов в координатах CD3/CD4. Квадрант Q2 содержит CD3⁺CD4⁺Т-лимфоциты

рис. 1Б). Границы устанавливали на основании предшествующего измерения флуоресценции клеток, окрашенных изотипическими антителами. Анализировали как относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих исследуемые поверхностные молекулы, так и интенсивность их флуоресценции. Статистический анализ проводили при помощи компьютерной программы AtteStat 12.1.7, используя непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты

При сравнении группы женщин с физиологическим течением беременности с группой здоровых небеременных женщин по характеру экспрессии хемокиновых рецепторов CD3⁺CD4⁺ лимфоцитами выявлено, что при беременности увеличено количество Т-хелперов, экспрессирующих CD184 (рецептор к SDF-1), CD119 (рецептор к IFN γ), CD192 (рецептор к MCP-1), CD197 (рецептор к CCL19 и CCL21) (табл. 1). Помимо относительного количества нами учитывался параметр интенсивности экспрессии хемокиновых рецепторов хелперными Т-лимфоцитами. Установлено, что интенсивность экспрессии CD184, CD192, CD197 Т-хелперами также была повышена у женщин с физиологической беременностью по сравнению с небеременными женщинами (табл. 1).

Гестоз по сравнению с физиологической беременностью характеризовался сниженным количеством CD4⁺Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD196, в периферической крови. Также при гестозе по сравнению с физиологической беременностью была снижена и интенсивность экспрессии CD184, CD196, CD197 и CXCR5 CD4⁺Т-лимфоцитами. При этом как при физиологической, так и при осложненной гестозом беременности по сравнению с небеременными женщинами было выявлено достоверно повышенное

количество Т-хелперов, экспрессирующих CD184 и CD119, а также повышенная интенсивность экспрессии Т-хелперами CD184 (табл. 1).

При анализе экспрессии адгезионных молекул установлено, что у женщин с физиологической беременностью по сравнению с небеременными женщинами повышено количество CD4⁺Т-лимфоцитов, экспрессирующих integrin β 7, CD11b, CD29, CD49d (табл. 2). Также у женщин с физиологическим течением беременности повышено количество CD4⁺Т-лимфоцитов, совместно экспрессирующих молекулы CD47 и integrin β 7 (небеременные женщины – 18,7% \pm 1,2%, женщины с физиологической беременностью – 28,2% \pm 1,9%, $p < 0,001$), CD29 и CD49d (небеременные женщины – 17,4% \pm 1,9%, женщины с физиологической беременностью – 28,9% \pm 2,2%, $p < 0,01$). Для наиболее полной оценки экспрессии адгезионных молекул CD4⁺Т-лимфоцитами нами была также проанализирована интенсивность экспрессии этими клетками адгезионных молекул. Установлено, что интенсивность экспрессии CD47, integrin β 7, CD29 и CD49d Т-лимфоцитами с фенотипом CD3⁺CD4⁺ также была повышена у женщин с физиологической беременностью по сравнению с небеременными женщинами (табл. 2).

Количество CD4⁺Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD47, CD44 и CD49, было снижено при гестозе по сравнению с физиологическим течением беременности (табл. 2). Интенсивность экспрессии хелперными Т-лимфоцитами CD54, CD47, integrin β 7, CD44, CD29 и CD49d также снижена при гестозе по сравнению с физиологическим течением беременности (табл. 2).

Обсуждение

Физиологическое течение беременности сопровождается экспрессией клетками плаценты

ТАБЛИЦА 1. ЭКСПРЕССИЯ ХЕМОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ CD3⁺CD4⁺ ЛИМФОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Хемокиновые рецепторы	Показатели экспрессии хемокиновых рецепторов CD3 ⁺ CD4 ⁺ лимфоцитами периферической крови в группах:					
	Здоровые небеременные женщины (n = 27)		Женщины с физиологическим течением беременности (n = 22)		Женщины с гестозом (n = 24)	
	Относительное количество, %	Средняя интенсивность флюоресценции, отн. ед.	Относительное количество, %	Средняя интенсивность флюоресценции, отн. ед.	Относительное количество, %	Средняя интенсивность флюоресценции, отн. ед.
CD184	6,3±1,6	355±45	21,6±3,8***	773±90***	18,8±2,3***	500±40 [†]
CD119	2,6±0,5	323±44	7,6±1,8*	559±95	6,2±1,4*	687±223
CD192	0,9±0,2	29±6	2,3±0,4*	113±21**	0,9±0,1	92±20
CD196	8,8±1,4	570±63	13,7±2,3	684±116	7,1±1,0 [†]	283±37 ^{††} ***
CD197	3,0±0,6	148±17	9,4±2,1**	244±31*	4,1±0,7	134±20 ^{††}
CXCR5	3,9±0,6	105±18	4,8±0,6	131±17	3,0±0,6	70±11 ^{††}

Примечание. * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 (группа женщин с физиологическим течением беременности достоверно отличается от группы здоровых небеременных женщин);

[†] – p < 0,05, ^{††} – p < 0,01 (группа женщин с гестозом достоверно отличается от группы женщин с физиологическим течением беременности);

* – p < 0,05; *** – p < 0,001 (группа женщин с гестозом отличается от группы здоровых небеременных женщин).

таких хемокинов, как SDF-1 [12] и MCP-1 [3]. Обнаруженное нами увеличение количества и интенсивности экспрессии CD4⁺T-лимфоцитами рецепторов к этим хемокинам (CD184 и CD192) определяет возможный механизм привлечения хелперных T-лимфоцитов в децидуальную ткань при физиологической беременности. [9]. CD197 (CCR7) является рецептором хемокинов CCL19 (MIP-3β) и CCL21 (SLC – secondary lymphoid-tissue chemokine), экспрессируемых децидуальной тканью [9] и эндотелиальными клетками венул лимфатических узлов [16, 20]. Увеличенное количество CD197⁺CD4⁺T-лимфоцитов в периферической крови отражает способность CD4⁺T-лимфоцитов к миграции, как в регионарные лимфатические узлы матки, так и децидуальную ткань в третьем триместре беременности. В течение физиологической беременности NK-клетки децидуальной ткани секретируют IFNγ [17]. Увеличение при физиологической беременности и при гестозе содержания в периферической крови CD4⁺T-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к IFNγ – CD119, указывает на повышенную восприимчивость CD4⁺T-лимфоцитов к воздействию IFNγ. Увеличенное количество CD184⁺CD4⁺T-лимфоцитов и высокий уровень интенсивности экспрессии ими CD184 как при физиологической беременности, так и при беременности, осложненной гестозом, указывает на важную роль хемокина SDF-1 в обеспечении базового уровня адгезии и трансмиграции CD4⁺T-лимфоцитов в децидуальную ткань в целом при беременности.

Эндотелиальные клетки венул с высоким эндотелием экспрессируют адгезионные молекулы ICAM-1, VCAM-1 [5], лигандами которых на лимфоцитах являются Mac-1, VLA-4. Экспрессия ICAM-1, VCAM-1, MadCAM-1 характерна также и для эндотелиальных клеток спиральных артерий матки [13, 18]. Обнаруженное у здоровых беременных по сравнению с небеременными женщинами увеличенное количество CD4⁺T-лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих VLA-4 (CD29, CD49d), α4β7-интегрин (CD49d, Integrin β7) и CD11b, и повышенная интенсивность экспрессии этими клетками CD29, CD49d, Integrin β7 могут опосредовать более интенсивную адгезию лимфоцитов к эндотелию при физиологической беременности [2]. Дальнейшая миграция лимфоцитов в децидуальную ткань может способствовать формированию описанных ранее временных лимфоидных образований – кластеров лимфоидных клеток [14], определяющих материнско-фетальные иммунологические взаимодействия.

В ткани плаценты при физиологическом течении беременности выявлены положительно-окрашенные на внеклеточный гликопротеин TSP-1 области стромы ворсин [1]. Из данных, описанных в литературе, известно, что связывание CD47, экспрессируемого наивными CD4⁺T-лимфоцитами и CD4⁺T-клетками памяти, полученными из периферической крови матери, и наивными CD4⁺T-лимфоцитами пуповинной крови с TSP-1 приводит к экстратимической дифференцировке этих клеток в регуляторные T-клетки [10]. Установленная нами увеличенная интенсивность экс-

ТАБЛИЦА 2. ЭКСПРЕССИЯ АДГЕЗИОННЫХ МОЛЕКУЛ CD3⁺CD4⁺ ЛИМФОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Адгезионные молекулы	Показатели экспрессии адгезионных молекул CD3 ⁺ CD4 ⁺ лимфоцитами периферической крови в группах:					
	Здоровые небеременные женщины (n = 27)		Женщины с физиологическим течением беременности (n = 22)		Женщины с гестозом (n = 24)	
	Относительное количество, %	Средняя интенсивность флюоресценции, отн. ед.	Относительное количество, %	Средняя интенсивность флюоресценции, отн. ед.	Относительное количество, %	Средняя интенсивность флюоресценции, отн. ед.
CD11c	0,1±0,1	0	0,1±0,1	0	0,1±0,1	0
CD54	18,8±1,8	454±36	23,2±1,7	483±36	19,8±1,7	376±34 [†]
CD11a	44,0±4,5	1118±84	40,5±4,1	961±52	42,4±4,5	1065±56
CD18	6,3±1,3	267±29	9,8±1,7	289±32	6,2±0,7	211±22
CD62L	69,4±2,1	4323±323	67,2±2,2	3945±287	62,9±3,6	3385±226*
CD47	95,0±1,3	5499±418	98,8±0,2	6997±543*	94,2±1,2 ^{†††}	4618±379 ^{†††}
Integrin β7	18,0±1,1	513±31	28,6±19 ^{***}	703±48 ^{**}	25,1±1,7 ^{**}	556±38 [†]
CD11b	0,1±0,1	0	1,2±0,1 ^{***}	146±34	1,7±0,1 ^{***}	86±22
CD44	31,9±4,3	725±59	31,6±4,4	663±78	16,2±21 ^{†††}	347±34 ^{†††***}
CD58	39,0±1,9	1042±78	38,6±1,8	1095±83	35,8±3,0	981±81
CD29	25,0±2,3	909±68	35,0±3,1*	1214±103*	30,2±2,0	773±49 ^{†††}
CD49d	52,9±2,3	1579±100	67,1±2,8 ^{***}	2120±155*	56,9±2,4 [†]	1343±67 ^{†††}
CD31	30,1±1,9	946±118	33,1±1,4	1076±109	29,3±2,4	1012±129
HLA-DR	3,5±0,3	203±34	3,9±0,5	221±35	3,7±0,4	183±23

Примечание. * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 (группа женщин с физиологическим течением беременности достоверно отличается от группы здоровых небеременных женщин);

[†] – p < 0,05, ^{††} – p < 0,01, ^{†††} – p < 0,001 (группа женщин с гестозом достоверно отличается от группы женщин с физиологическим течением беременности);

* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 (группа женщин с гестозом отличается от группы здоровых небеременных женщин).

прессии CD4⁺T-лимфоцитами периферической крови CD47 при физиологической беременности, вероятно, способствует дифференцировке регуляторных T-лимфоцитов децидуальной ткани, обеспечивающих состояние иммунологической толерантности в системе «мать–плод».

Гестоз сопровождается развитием воспалительной реакции в ткани плаценты и повышенной продукцией макрофагами TSP-1 [1]. Однако при гестозе снижена экспрессия CD4⁺T-лимфоцитами CD47, что не позволяет в необходимом объеме обеспечивать дифференцировку CD4⁺T-лимфоцитов в T-регуляторные лимфоциты и поддерживать состояние толерантности иммунной системы матери в отношении плода. Необходимо отметить, что при гестозе клетки трофобласта и эндотелиальные клетки спиральных артерий экспрессируют адгезионные молекулы VCAM-1 [13, 18]. Нами установлена сниженная экспрессия лигандов VCAM-1 – VLA-4 (CD29 и CD49d) хелперными T-лимфоцитами при гестозе. Отсутствие значимых различий по экспрессии других адгезионных молекул CD4⁺T-лимфоцитами у здоровых беременных и беременных с гестозом

дают основание полагать, что CD4⁺T-лимфоциты должны обладать базисной способностью к адгезии и миграции при неосложненной и осложненной гестозом беременности.

Заключение

Физиологическое течение беременности сопровождается экспрессией CD4⁺T-лимфоцитами периферической крови рецепторов к хемокинам, секретлируемым клетками ткани плаценты, и повышенной экспрессией адгезионных молекул, что определяет пополнение пула хелперных T-лимфоцитов децидуальной ткани в третьем триместре беременности, необходимое для поддержания иммунологической толерантности. Отсутствие различий в экспрессии рецепторов адгезии на лимфоцитах CD4⁺ у женщин с физиологической беременностью и гестозом свидетельствует о сохранении базисных механизмов миграции клеток. В то же время выявленное нами при гестозе снижение содержания клеток, несущих рецепторы CD29 и CD49d, свидетельствует о нарушении привлечения этой популяции лимфоцитов в плаценту, что может определять нарушение

их участия в механизмах иммунологической толерантности. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ ГК № 02.740.11.0711 и грантов Президента РФ № НШ-3594.2010.7, МД-150.2011.7.

Список литературы

- Соколов Д.И., Колобов А.В., Лесничия М.В., Боля К.В., Селютин А.В., Аржанова О.Н., Кветной И.М., Сельков С.А., Айламазян Э.К. Продукция тканью плаценты проангиогенных и антиангиогенных факторов // Молекулярная медицина. – 2009. – № 2. – С. 49-53.
- Соколов Д.И., Лесничия М.В., Селютин А.В., Климова В.А., Аржанова О.Н., Сельков С.А. Оценка функции адгезии к эндотелиальным клеткам различных субпопуляций мононуклеаров периферической крови беременных женщин в норме и при гестозе // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 34-41.
- Соколов Д.И., Лесничия М.В., Селютин А.В., Климова В.А., Аржанова О.Н., Сельков С.А. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 22-27
- Соколов Д.И., Селютин А.В., Лесничия М.В., Аржанова О.Н., Сельков С.А. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови беременных женщин с гестозом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, № 4. – С. 17-23
- Aird W.C. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium I. Structure, Function, and Mechanisms // Circulation Research. – 2007. – Vol. 100. – P. 158-173.
- Carlos T.M., Harlan J.M. Leukocyte-Endothelium 1 Adhesion Molecules // Blood. – 1994. – Vol. 84. – P. 2068-2101.
- Dyca J.F., Jablenska R., Donnelly J.L., Lawrence L., Leach L., Clark P., Firth J.A. Phenotype of the Endothelium in the Human Term Placenta // Placenta. – 2001. – Vol. 22. – P. 32-43.
- Faveeuw C., Mauro M.E.D., Price A.A., Ager A. Roles of 4 integrins/VCAM-1 and LFA-1/ICAM-1 in the binding and transendothelial migration of T lymphocytes and T lymphoblasts across high endothelial venules // Int. Immunol. – 2000. – Vol. 12, N 3. – P. 241-251.
- Gomez-Lopez N., Laresgoiti-Servitje E., Olson D.M., Estrada-Gutiérrez G., Vadillo-Ortega F. The Role of Chemokines in Term and Premature Rupture of the Fetal Membranes: A Review // Biology of reproduction. – 2010. – Vol. 82. – P. 809-814.
- Grimbert P., Bouguermouh S., Baba N., Nakajima T., Allakhverdi Z., Braun D., Saito H., Rubio M., Delespesse G., Sarfati M. Thrombospondin/CD47 Interaction: A Pathway to Generate Regulatory T Cells from Human CD4+CD25- T Cells in Response to Inflammation // The Journal of Immunology. – 2006. – Vol. 177. – P. 3534-3541.
- Guerin L.R., Prins J.R., Robertson S.A. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? // Human Reproduction Update. – 2009. – Vol. 15, N 5. – P. 517-535.
- Hanna J., Wald O., Goldman-Wohl D., Prus D., Markel G., Gazit R., Katz G., Haimov-Kochman R., Fujii N., Yagel S., Peled A., Mandelboim O. CXCL12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of CD16- human natural killer cells // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 1569-1577.
- Kruse A., Martens N., Fernekorn U., Hallmann R., Butcher E.C. Alterations in the Expression of Homing-Associated Molecules at the Maternal/Fetal Interface During the Course of Pregnancy // Biology of reproduction. – 2001. – Vol. 66. – P. 333-345.
- Mincheva-Nilsson L., Baranov V., Yeung M.M., Hammarstrom S., Hammarstrom M.L. Immunomorphologic studies of human decidua-associated lymphoid cells in normal early pregnancy // The Journal of Immunology. – 1994. – Vol. 152, N 4. – P. 2020-2032.
- Munn D.H., Sharma M.D., Mellor A.L. Ligation of B7-1/B7-2 by Human CD4 – T Cells Triggers Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity in Dendritic Cells // Journal of Immunology. – 2004. – Vol. 172. – P. 4100-4110.
- Pachynski R. K., Wu S.W., Gunn M.D., Erle D.J. Secondary Lymphoid-Tissue Chemokine (SLC) Stimulates Integrin 47-Mediated Adhesion of Lymphocytes to Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 (MAdCAM-1) Under Flow // The Journal of Immunology. – 1998. – Vol. 161. – P. 952-956.
- Rajagopalan S., Fu J., Long E.O. Cutting Edge: Induction of IFN- γ Production but Not Cytotoxicity by the Killer Cell Ig-Like Receptor KIR2DL4 (CD158d) in Resting NK Cell // The Journal of immunology. – 2001. – Vol. 167. – P. 1877-1881.
- Tziotis J., Malamitsi-Puchner A., Vlachos G., Creatas G., Michalas S. Adhesion molecules expression in the placental bed of pregnancies with pre-eclampsia // BJOG. – 2002. – Vol. 109, N 2. – P. 197-201.
- Wilczynski J. R., Tchorzewski H., Banasik M., Glowacka E., Wiczorek A., Lewkowicz P., Malinowski A., Szpakowski M., Wilczynski J. Lymphocyte subset distribution and cytokine secretion in third trimester decidua in normal pregnancy and preeclampsia // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2002. – Vol. 109. – P. 8-15.
- Yoshida R., Nagira M., Imai T., Baba M., Takagi S., Tabira Y., Akagi J., Nomiyama H., Yoshie O. EBI1-ligand chemokine (ELC) attracts a broad spectrum of lymphocytes: activated T cells strongly up-regulate CCR7 and efficiently migrate toward ELC // International Immunology. – 1998. – Vol. 10, N 7. – P. 901-910.

поступила в редакцию 28.06.2011
принята к печати 28.09.2011