

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ В ГЕНЕЗЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Проанализированы результаты обследования 256 женщин в ранние сроки беременности, осложненной впоследствии плацентарной недостаточностью (106), прервавшейся в первом триместре (38) и протекавшей без признаков плацентарной недостаточности и закончившейся рождением живых доношенных детей (112). Оценивали содержание цитокинов и их растворимых рецепторов в сыворотке крови, спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов клетками цельной крови, а также внутриклеточный синтез IFN γ и IL-4 Т-хелперами. Установлено, что ранние сроки беременности, протекавшей впоследствии с признаками компенсированной плацентарной недостаточности, ассоциируются с активацией митоген-индуцированной клеточной продукции IL-1 β , а развитие субкомпенсированной ПН сопряжено с повышением уровня IL-1 β и IL-1ra в сыворотке крови в тот же период гестации. Общим фактором риска развития субкомпенсированной плацентарной недостаточности и прерывания беременности в первом триместре является усиление митоген-индуцированного синтеза клетками крови IFN γ . Наряду с увеличением интерфероногенеза предиктором ранних репродуктивных потерь является клеточная гиперпродукция IL-2, а также повышение внутриклеточного синтеза Т-хелперами IFN γ и IL-4 в условиях дополнительной стимуляции, сопровождающееся усилением поляризации Th1/Th2.

Ключевые слова: продукция цитокинов, первый триместр беременности, плацентарная недостаточность, ранние репродуктивные потери

ROLE OF CYTOKINE PRODUCTION DISORDERS IN GENESIS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY AND EARLY REPRODUCTIVE LOSSES

Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I.

Ural Research Institution of Mother and Child Care, Russian Ministry of Health Care, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. We have analyzed clinical and laboratory data for 256 women surveyed in early pregnancy, being later classified by their pregnancy outcomes, i.e., placental insufficiency (n=106), interruption in the first trimester (n = 38) and uncomplicated cases with delivery of live, full-term infants (n = 112). We evaluated

Адрес для переписки:

Газиева Ирина Александровна
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ
620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1.
Тел.: 8 (912) 282-71-70.
Факс: 8 (343) 371-87-73.
E-mail: uchsek@niiomm.ru

Address for correspondence:

Gazieva Irina A.
Ural Research Institution of Mother and Child Care, Russian Ministry of Health Care
620028, Russian Federation, Ekaterinburg, Repina str., 1.
Phone: 7 (912) 282-71-70.
Fax: 7 (343) 371-87-73.
E-mail: uchsek@niiomm.ru

Образец цитирования:

И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, «Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь» // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 6. С. 539-550. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-539-550

© Газиева И.А. и соавт., 2014

For citation:

I.A. Gazieva, G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, "Role of cytokine production disorders in genesis of placental insufficiency and early reproductive losses", Medical Immunology, 2014, Vol. 16, no. 6, pp. 539-550. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-539-550

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-539-550>

serum levels of cytokines and their soluble receptors, as well as spontaneous and induced cytokine production by whole blood cells and intracellular synthesis of IFN γ and IL-4 by the T-helpers from peripheral blood. It was shown that the cases complicated with subsequent compensated placental insufficiency are associated with activation of mitogen-induced cellular production of IL-1 β , whereas development of subcompensated placental insufficiency is associated with increased serum levels of IL-1 β and IL-1ra at early terms of gestation. An increased mitogen-induced synthesis of IFN γ in blood cells represents a common risk factor for subcompensated placental insufficiency and miscarriage in the first trimester of gestation. Along with elevated mitogen-induced interferonogenesis, cellular overproduction of IL-2, as well as increased intracellular synthesis of IFN γ and IL-4 by T-helpers under additional stimulation, accompanied by a growing polarization of Th1/Th2 are predictive for early reproductive losses. (*Med. Immunol.* 2014, vol. 16, N 6, pp 539-550)

Keywords: cytokine production, first trimester of pregnancy, placental insufficiency, early reproductive losses

Работа поддержана Грантом РФФИ и РФФИ-Урал № 13-04-96080.

Введение

Ключевые события ранних сроков беременности в большинстве случаев являются определяющими для ее дальнейшего успешного прогрессирования [16, 19, 22, 26, 32]. «Критические» этапы первого триместра гестации, прежде всего имплантация и плацентация, представляют собой цитокинзависимые процессы [15, 23]. Несмотря на устоявшиеся представления о том, что изменение цитокинового баланса и Th1-/Th2-поляризация иммунного ответа могут играть значительную роль в развитии гестационных осложнений и неблагоприятных исходов беременности [25, 29, 30], поиск предикторов нарушений материнско-фетальных взаимодействий с ранних сроков гестации не теряет своей актуальности. Выявление биологических маркеров с высокой прогностической значимостью в отношении реализации патологических состояний при беременности является одним из резервов снижения частоты перинатальной заболеваемости и ранних репродуктивных потерь, не связанных с хромосомными аномалиями плода [7, 13, 24, 28].

Содержание цитокинов в сыворотке крови отражает суммарную цитокин-синтетическую активность клеток, способных продуцировать эти регуляторные пептиды. Однако определение сывороточной концентрации цитокинов на доклинической стадии патологического процесса не всегда бывает информативным, поскольку нарушение локальных взаимодействий в системе «мать-плацента-плод» в ряде случаев не сопровождается системной цитокинемией. Образование и высвобождение этих биологически активных веществ строго контролируется включением механизмов down-регуляции, после выхода цитокинов в циркуляцию они связываются со специфическими рецепторами на мембране клеток-мишеней, запуская реакцию изменения активности регулируемых ими генов

[10, 25]. Кроме того, ряд сигнальных молекул связан в циркуляции различными (блокирующими, транспортными и другими) факторами и естественными антителами к интерлейкинам. В связи с этими особенностями биосинтеза и регуляции интерлейкинов они не всегда присутствуют в крови в достаточных для определения количествах. В то же время на сегодняшний день существуют возможности определения спонтанной и индуцированной продукции цитокинов различными субпопуляциями клеток. Кроме того, оценка способности иммунокомпетентных клеток к секреции регуляторных пептидов в экспериментальных условиях *in vitro*, моделирующих влияние дополнительных стрессовых факторов, позволяет определить функциональный резерв непосредственных участников иммунного ответа.

Целью настоящего исследования явилось определение роли нарушений продукции цитокинов в ранние сроки беременности в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов клинического, лабораторного и функционального обследования 256 женщин, наблюдавшихся с ранних сроков беременности, а также исходов гестации, из них: 46 женщин, беременность которых протекала с проявлениями компенсированной плацентарной недостаточности и закончилась рождением живых детей (1-я основная группа); 60 женщин, беременность которых осложнилась субкомпенсированной плацентарной недостаточностью и закончилась рождением живых детей (2-я основная группа); 38 женщин, беременность которых закончилась прерыванием в первом триместре (3-я основная группа). Группу сравнения (4-ю) составили 112 женщин, беременность ко-

торых протекала без признаков плацентарной недостаточности и закончилась рождением живых доношенных детей. Критерии включения в исследование: одноплодная прогрессирующая беременность, наступившая естественным путем; информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях. Критериями исключения являлись: многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; тяжелая соматическая патология и хронические заболевания женщины в стадии декомпенсации; мертворождения; хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода. Иммунологические исследования проводили в первом триместре прогрессирующей беременности. Экспериментальная часть исследования включала определение спонтанного и индуцированного неспецифическими активаторами внутриклеточного синтеза $IFN\gamma$ и IL-4 Т-хелперами периферической крови методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя для окрашивания поверхностных антигенов CD4-PerCP и внутриклеточных цитокинов $IFN\gamma$ -FITC и IL-4-PE и программного обеспечения «CellQuest», а также оценку спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов клетками цельной крови с использованием реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) [17]. Уровень цитокинов и растворимых рецепторов к ним в сыворотке крови, а также супернатантах клеточных культур определяли методом ИФА с помощью тест-систем «Bender Medsystems» (Австрия). Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» (2007) и «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft, США). Данные представляли в формате медиана (нижний квартиль – верхний квартиль) (Me Q_{25} - Q_{75}). Проверку статистических гипотез осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни, критический уровень значимости различий (p) принимали равным 0,017; при $0,05 < p < 0,017$ констатировали тенденцию к изменению параметров.

Результаты

Все отклонения сывороточного уровня цитокинов установлены в первом триместре беременности, осложнившейся впоследствии субкомпенсированной плацентарной недостаточностью (ПН): в этой группе имело место повышение уровня IL-1 β и IL-1ra ($p_{2-4} = 0,017$ и $p_{2-4} = 0,012$ со-

ответственно), тенденция к увеличению содержания IL-6 ($p_{2-4} = 0,048$), IL-10 ($p_{2-4} = 0,028$) и $IFN\gamma$ ($p_{2-4} = 0,047$), а также уменьшению концентрации IL-8 ($p_{2-4} = 0,046$) (табл. 1). Таким образом, ранние сроки беременности, протекавшей впоследствии с признаками субкомпенсированной ПН, характеризуются повышением функциональной активности клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Выявленная тенденция к повышению сывороточного уровня $IFN\gamma$ при беременности, осложненной впоследствии среднетяжелой формой ПН, свидетельствует о более выраженном Th1-зависимом типе иммунного ответа.

Оценка спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов клетками цельной крови позволяет охарактеризовать секреторную функцию лейкоцитов и выявить дефекты биосинтеза ряда основных медиаторов межклеточного взаимодействия. Для стимуляции клеток в исследовании использовались поликлональные активаторы – фитогемагглютинин, конканавалин А и липополисахарид. Использование такой смеси митогенов позволяет активировать различные субпопуляции клеток крови: фитогемагглютинин и конканавалин А являются Т-клеточными митогенами, а липополисахарид стимулирует пролиферацию В-клеток [18].

Анализ проведенных исследований показал, что в ранние сроки беременности, осложненной впоследствии субкомпенсированной ПН или превратившейся в первом триместре, имеет место 1,4-1,5-кратное усиление митоген-индуцированного синтеза $IFN\gamma$ ($p_{2-4} = 0,013$ и $p_{3-4} = 0,015$ соответственно), который обладает выраженными ангиостатическими свойствами и оказывает как прямое, так и опосредованное неблагоприятное воздействие на плод посредством угнетения миграции, пролиферации и дифференцировки эндотелиальных клеток, ингибирования синтеза bFGF, PDGF и матриксных металлопротеиназ, а также усиления апоптогенных свойств TNF α [2, 6, 21].

Ранние сроки беременности, осложненной впоследствии компенсированной ПН, характеризовались усилением в 6,9 раза синтеза IL-1 β , тенденцией к увеличению продукции $IFN\gamma$ в условиях дополнительной митогенной нагрузки ($p_{1-4} = 0,003$ и $p_{1-4} = 0,019$ соответственно), а также некоторым снижением спонтанной выработки IL-2 ($p_{1-4} = 0,045$). Среднетяжелые формы ПН, наряду с индуцированным усилением интерферогенеза, ассоциировались с незначительным снижением функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагального ряда, отражением которого являлась тенденция к уменьшению спонтанного синтеза TNF α ($p_{2-4} = 0,038$). В ран-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ И ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ ИСХОДА, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Показатель	Содержание/ продукция цитокинов	Беременность, осложненная компенс. ПН (1-я группа, n = 46)	Беременность, осложненная субкомпенс. ПН (2-я группа, n = 60)	Беременность, прервавшаяся в I триместре (3-я группа, n = 38)	Беременность, протекавшая без признаков ПН (4-я группа, n = 112)	p
IL-1β, пг/мл	в сыворотке	0,02 (0,0-0,08)	0,04 (0,02-0,29)	0,04 (0,0-0,16)	0,021 (0,004-0,08)	p ₂₋₄ = 0,017
	спонтанная	24,87 (11,1-55,31)	11,15 (10,24-52,72)	30,21 (21,55-40,39)	62,24 (36,32-108,1)	
	индуцированная	1439 (643,23-1799)	52,58 (15,18-206,24)	627 (313,5-1027,5)	208,03 (42,69-287,01)	p ₁₋₄ = 0,003
IL-1ra, пг/мл	в сыворотке	106,7 (69,62-169,78)	152,65 (118,47-216,0)	107,28 (80,86-139,8)	120,33 (90,55-168,9)	p ₂₋₄ = 0,012
	спонтанная	262,4 (182,7-381,1)	295,7 (206,85-404,3)	470,9 (321,15-795,45)	930,4 (572,25-1140,2)	
	индуцированная	1878 (1445-1938)	1855 (1821-1880)	1780 (1741-1866,5)	1782 (1662,5-1872)	
IL-2, пг/мл	в сыворотке	10,74 (8,12-12,68)	11,0 (8,17-12,63)	11,2 (6,42-13,19)	11,2 (7,56-12,75)	
	спонтанная	11,69 (10,12-13,52)	13,58 (12,39-17,79)	11,95 (11,51-12,96)	16,32 (13,23-17,74)	p ₁₋₄ = 0,045 p ₃₋₄ = 0,048
	индуцированная	61,135 (27,93-96,15)	23,0 (20,35-27,8)	150,73 (49,74-347,28)	39,8 (20,95-67,96)	p ₃₋₄ = 0,011
IL-4, пг/мл	в сыворотке	6,78 (0,0-7,95)	2,7 (0,31-8,77)	1,25 (0,0-7,28)	3,88 (0,0-7,05)	
	спонтанная	0,12 (0-6,95)	9,48 (5,4-13,6)	3,64 (0-7,5)	5,4 (0-8,13)	
	индуцированная	9,88 (8,73-18,14)	10,8 (7,46-21,1)	14,854 (11,4-23,6)	8,73 (5,01-12,31)	
IL-6, пг/мл	в сыворотке	0,06 (0,03-2,71)	0,28 (0,03-4,0)	0,09 (0,02-2,4)	0,07 (0,04-3,2)	p ₂₋₄ = 0,048
	спонтанная	183,68 (16,79-919,25)	53,3 (37,08-1357)	133,96 (42,4-412,69)	312,0 (83,23-1078,45)	
	индуцированная	15882,5 (9665,34-24250)	8092,5 (118,5-24072,5)	19405 (7432,4-33811,7)	4822,5 (114,09-17505)	

Таблица 1 (окончание)

Показатель	Содержание/ продукция цитокинов	Беременность, осложненная компенс. ПН (1-я группа, n = 46)	Беременность, осложненная субкомпенс. ПН (2-я группа, n = 60)	Беременность, прервавшаяся в I триместре (3-я группа, n = 38)	Беременность, протекавшая без признаков ПН (4-я группа, n = 112)	p
IL-8, пг/мл	в сыворотке	7,76 (2,76-267,7)	12,51 (1,37-72,57)	31,06 (11,24-73,63)	36,54 (7,81-120,1)	p ₂₋₄ = 0,046
	спонтанная	812,5 (316,14-4192,38)	1254,5 (300,35-6665)	3672,75 (1593,18-6107,5)	630 (489,78-3201,5)	p ₃₋₄ = 0,025
	индуцированная	16300 (2336,75-44871,3)	21560,5 (1986-43012,5)	34855 (18508,3-68677,5)	16195 (3161,5-39576,3)	p ₃₋₄ = 0,034
IL-10, пг/мл	в сыворотке	0,04 (0,0-0,43)	0,16 (0,03-0,82)	0,02 (0,01-1,35)	0,03 (0,0-0,17)	p ₂₋₄ = 0,028
	спонтанная	2,39 (0-6,05)	4,75 (0,16-5,78)	2,24 (0,07-4,5)	5,95 (1,1-27,95)	p ₃₋₄ = 0,027
	индуцированная	378,2 (291,53-464,0)	521,57 (430,55-614,3)	464,0 (410,6-470,4)	481,8 (228,46-668,55)	
TNF α , пг/мл	в сыворотке	1,23 (0,07-7,68)	1,23 (0,26-7,97)	1,65 (0,0-6,2)	0,98 (0,05-8,63)	
	спонтанная	15,24 (0,05-40,56)	7,78 (0,26-16,63)	12,51 (0,54-18,37)	26,46 (10,67-57,7)	p ₂₋₄ = 0,038 p ₃₋₄ = 0,046
	индуцированная	1369 (1095,5-1446,2)	1035 (970,9-1334)	1243,5 (1145,9-1318,25)	1186 (1032,35-1428,2)	
IFN γ , пг/мл	в сыворотке	0,07 (0,03-0,21)	0,16 (0,04-3,01)	0,05 (0,0-0,15)	0,11 (0,01-0,27)	p ₂₋₄ = 0,047
	спонтанная	0,01 (0-0,03)	0,0 (0-0,1)	0,02 (0-0,04)	0,0 (0-0,05)	
	индуцированная	227,2 (201,15-241,5)	244 (223,05-250,75)	233,8 (224,85-240,15)	164,4 (79,72-198,74)	p ₁₋₄ = 0,019 p ₂₋₄ = 0,013 p ₃₋₄ = 0,015

Примечание. p₁₋₄ – уровень значимости различий между первой основной группой и группой сравнения, p₂₋₄ – уровень значимости различий между второй основной группой и группой сравнения, p₃₋₄ – уровень значимости различий между третьей основной группой и группой сравнения.

ние сроки беременности, прервавшейся в первом триместре, имело место наибольшее количество отклонений в клеточной продукции цитокинов, о которых свидетельствовали разнонаправленные изменения спонтанной продукции медиаторов межклеточного взаимодействия: тенденция к снижению уровня провоспалительных цито-

кинов IL-2 и TNF α (p₃₋₄ = 0,048 и p₃₋₄ = 0,046 соответственно), а также регуляторного IL-10 (p₃₋₄ = 0,027) на фоне некоторого повышения содержания IL-8 (p₃₋₄ = 0,025), и однонаправленные изменения индуцированного митогенами синтеза цитокинов – усиление выработки IFN γ , сопровождающееся избыточной продукцией

IL-2 ($p_{3-4} = 0,011$) и тенденцией к увеличению высвобождения IL-8 ($p_{3-4} = 0,034$). Полученные результаты позволяют констатировать, что нарушение синтеза продуктов активации иммунокомпетентных клеток играет одну из ключевых ролей в развитии патологических состояний при беременности, а оценка иммунологической реактивности *in vitro* с использованием нагрузочных тестов является дополнительным инструментом прогнозирования ПН и прерывания беременности в первом триместре. В связи с этим большое значение имеет не только оценка уровня цитокинов в сыворотке крови, но и непосредственное тестирование клеток-эффекторов иммунного ответа на способность к выработке регуляторных пептидов. Оценка клеточного потенциала в отношении полноценности синтеза цитокинов позволяет охарактеризовать функциональный резерв иммунной системы и смоделировать влияние на организм беременной женщины различных неблагоприятных факторов [14].

Необходимо подчеркнуть, что при определении содержания цитокинов в сыворотке крови во всех группах обследованных женщин выявлены незначительные концентрации их секреторных форм, в ряде случаев (IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN γ) – практически на границе пределов чувствительности использовавшихся в работе тест-систем. Это не позволяет полноценно оценить сохранение или нарушение баланса Th1/Th2 без использования нагрузочных тестов, особенно при значениях IFN, близких к нулевым. Поскольку спонтанная продукция IFN γ клетками цельной крови также остается очень низкой, в качестве объективного и наиболее надежного метода оценки содержания в крови субпопуляций Th1 и Th2 было выбрано внутриклеточное окрашивание цитокинов с помощью проточной цитофлуориметрии, которая дает возможность судить не только о количестве клеток-продуцентов IL-4 и IFN γ , но и о спонтанной и индуцированной синтетической активности Т-хелперов. Стимуляция Т-клеток с помощью форболовых эфиров запускает неспецифическую активацию цитокиновой продукции Т-лимфоцитами, позволяя оценить их функциональный резерв. В качестве индуктора цитокинов в настоящем исследовании использовался активатор протеинкиназы С форбол-12-миристан-13-ацетат в комбинации с ионофором кальция иономицином. Применение такого сочетания вызывает синтез широкого спектра цитокинов: IFN γ , IL-4, IL-2, TNF α . Одновременное окрашивание поверхностных (CD4) и внутриклеточных (IFN γ , IL-4) маркеров увеличивает количество получаемой информации о клетке, позволяет более точно определить

ее популяционную принадлежность и судить о преобладании Th1- или Th2-зависимого ответа.

Определение внутриклеточной продукции IFN γ и IL-4 не выявило статистически значимых различий ни в относительном, ни в абсолютном содержании экспрессирующих эти цитокины клеток в ранние сроки беременности, осложнившейся впоследствии компенсированной ПН (табл. 2). В группе женщин, беременность которых осложнилась впоследствии среднетяжелой формой ПН, установлена тенденция к повышению коэффициента стимуляции внутриклеточной экспрессии IL-4, который представляет собой соотношение уровня индуцированной и спонтанной продукции цитокина ($p_{2-4} = 0,019$). Однако это связано, скорее, не с увеличением функционального резерва Th2-лимфоцитов в условиях стимуляции, а с изначально более низким содержанием IL-4-продуцирующих клеток в этой группе и полноценным ответом на дополнительную неспецифическую нагрузку.

Наибольшее количество отклонений в показателях спонтанной и индуцированной продукции внутриклеточных цитокинов выявлено в ранние сроки беременности, прервавшейся в первом триместре. В этой группе установлена тенденция к увеличению общей численности Т-хелперов, спонтанно синтезирующих IL-4: количество CD4⁺IL-4⁺ лимфоцитов превышало аналогичный показатель группы сравнения в 2 раза ($p_{3-4} = 0,042$). Уровень индуцированного ответа Т-клеток в группе с ранними репродуктивными потерями был существенно выше такового у женщин, беременность которых протекала без признаков ПН: так, доля IFN γ ⁺ лимфоцитов в условиях стимуляции увеличивалась в 1,2 раза, а абсолютная численность IFN γ -позитивных клеток – в 1,5 раза ($p_{3-4} = 0,007$ и $p_{3-4} = 0,002$ соответственно). Та же направленность изменений зарегистрирована и в отношении индуцированной внутриклеточной продукции IL-4: относительное содержание Т-хелперов, синтезирующих IL-4, увеличивалось в 1,3 раза, общее количество CD4⁺IL-4⁺ клеток – в 1,5 раза ($p_{3-4} = 0,021$ и $p_{3-4} = 0,008$ соответственно).

Значительное увеличение содержания цитокин-продуцирующих клеток третьей основной группы в условиях стимуляции свидетельствует об избыточной продукции внутриклеточных факторов, опосредующих как Th1-, так и Th2-путь иммунного ответа. Соотношение CD4⁺IFN γ ⁺/CD4⁺IL-4⁺ (индекса поляризации), характеризующего диспозицию субпопуляций Th1 и Th2, в ранние сроки беременности, прервавшейся в первом триместре, не отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения, что позволя-

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СПОНТАННОЙ И ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОДУКЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ ИСХОДА, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Показатель	Продукция цитокинов	Беременные женщины (n = 256)				p
		Беременность, осложненная компенсир. ПН (1-я группа, n = 46)	Беременность, осложненная субкомпенсир. ПН (2-я группа, n = 60)	Беременность, прервавшаяся в I триместре (3-я группа, n = 38)	Беременность, протекавшая без признаков ПН (4-я группа, n = 112)	
CD4 ⁺ IFN γ ⁺ , %	спонтанная	6,34 (4,35-9,92)	6,68 (2,81-11,18)	10,01 (4,49-16,79)	6,52 (3,75-9,82)	p ₃₋₄ = 0,007
	индуцированная	14,01 (10,8-17,39)	14,92 (10,62-20,14)	15,82 (11,75-25,21)	13,05 (8,7-18,64)	
	коэффициент стимуляции	1,9 (1,4-3,09)	1,9 (1,58-2,91)	1,83 (1,28-2,26)	1,8 (1,42-2,4)	
CD4 ⁺ IFN γ ⁺ , 10 ⁹ /л	спонтанная	0,12 (0,08-0,21)	0,11 (0,04-0,24)	0,17 (0,1-0,38)	0,12 (0,08-0,21)	p ₃₋₄ = 0,002
	индуцированная	0,29 (0,22-0,46)	0,31 (0,16-0,56)	0,41 (0,29-0,71)	0,28 (0,17-0,42)	
CD4 ⁺ IL-4 ⁺ , %	спонтанная	3,0 (1,45-4,96)	2,13 (1,16-6,98)	4,4 (2,88-14,6)	3,45 (1,81-6,25)	p ₃₋₄ = 0,021
	индуцированная	7,4 (4,55-11,1)	5,9 (3,46-15,02)	8,46 (5,88-27,42)	6,39 (4,02-11,37)	
	коэффициент стимуляции	1,86 (1,54-2,85)	2,05 (1,78-2,7)	1,64 (1,24-2,88)	1,79 (1,47-2,32)	
CD4 ⁺ IL-4 ⁺ , 10 ⁹ /л	спонтанная	0,06 (0,02-0,16)	0,05 (0,03-0,16)	0,14 (0,06-0,45)	0,07 (0,04-0,14)	p ₃₋₄ = 0,042
	индуцированная	0,16 (0,09-0,27)	0,12 (0,06-0,32)	0,23 (0,14-0,58)	0,15 (0,09-0,24)	p ₃₋₄ = 0,008
CD4 ⁺ IFN γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺	спонтанная	1,81 (1,27-2,75)	1,87 (1,27-2,76)	1,45 (0,98-2,0)	1,6 (1,23-2,72)	
	индуцированная	1,71 (1,34-2,73)	1,88 (1,25-3,05)	1,52 (1,24-2,0)	1,71 (1,21-2,5)	

Примечание. p₂₋₄ – уровень значимости различий между второй основной группой и группой сравнения, p₃₋₄ – уровень значимости различий между третьей основной группой и группой сравнения.

ет говорить о сохранении цитокинового баланса в целом. Индекс поляризации Th1/Th2 отражает направленность иммунологических реакций в ходе реализации иммунного ответа: преобладание активации Th1-клонов, обуславливающих развитие клеточно-опосредованных иммунных реакций, или превалирование иммунного ответа по гуморальному типу [5]. Однако в свете того, что в ранние сроки беременности вне зависимости от исхода изначально наблюдается

преобладание Th1-зависимого пути иммунного ответа, значительное увеличение продукции обладающего фетодеструктивными свойствами IFN γ в ответ на действие дополнительных экзогенных или эндогенных неблагоприятных факторов может приводить к прерыванию беременности, особенно при несостоятельности обратной регуляции со стороны IL-4 и в целом системы цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 2-го типа. Очевидно, большее значение в реализации

патологических состояний имеет не поляризация иммунного ответа по Th1-типу, а усиление внутриклеточной продукции Th1-цитокинов в ответ на стимуляцию. Это может быть связано с праймированным состоянием иммунокомпетентных клеток, обусловленным, в частности, наличием инфекционного фактора.

Направление иммунологических сдвигов в условиях стимуляции Т-хелперов при неблагоприятном исходе гестации (в 3-й основной группе) было аналогичным изменению сывороточного уровня цитокинов в ранние сроки беременности, осложненной впоследствии субкомпенсированной ПН, где тенденция к усилению синтеза цитокинов Th1-лимфоцитами (IFN γ) сопровождалась некоторым увеличением продукции регуляторных факторов Th2-клетками (IL-10). Продуцируемые Th-2-лимфоцитами цитокины IL-4 и IL-10 являются важнейшими естественными антагонистами IFN γ , угнетая синтез интерлейкинов Th1 и вызывая противоположные им эффекты [10, 25]. Очевидно, выход цитокинов в циркуляцию в неблагоприятных, но не фатальных условиях прогрессирования беременности свидетельствует о включении механизмов ограничения факторов иммунологической агрессии со стороны материнской иммунной системы. Прерывание же беременности в I триместре ассоциируется с изменением содержания IFN γ - и IL-4-продуцирующих Th1- и Th2-клеток только в ответ на дополнительную стимуляцию лимфоцитов.

Обсуждение

Понимание тонких механизмов регуляции, обуславливающих успешное прогрессирование беременности, и роли факторов, запускающих в ряде случаев необратимые события, связанные с репродуктивными потерями, в настоящее время невозможно без комплексных исследований с привлечением современного аналитического инструментария и арсенала лабораторных методов. Беременность представляет собой особое состояние, при котором воздействие дополнительных, нередко и физиологических стимулов может приводить к чрезмерной активации клеток, избыточному высвобождению продуктов активации и нарушению определенного баланса растворимых регуляторных факторов. В свою очередь такие изменения иммунного гомеостаза способствуют ослаблению барьерных функций эпителия слизистых оболочек и транслокации микроорганизмов из традиционных биотопов в стерильные ткани, а также активации условно-патогенных микроорганизмов урогенитального тракта, обуславливающей развитие инфекционных и дис-

биотических процессов. Кроме того, поскольку процессы воспаления и коагуляции являются звеньями одной цепи, в результате гиперпродукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α) происходит активация процессов свертывания крови. Системная коагулопатия, являющаяся неотъемлемой частью воспалительного ответа, также может нарушать процессы имплантации и приводить в дальнейшем к развитию плацентарной недостаточности или прерыванию беременности [20, 31]. В связи с этим моделирование условий дополнительной нагрузки позволяет объективно оценить потенциальную функциональную активность иммунокомпетентных клеток при воздействии дополнительных стимулов и выраженность отклонений от нормы.

Спонтанная продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками свидетельствует об уровне активации этих клеток *in vivo*, а индуцированная позволяет оценить потенциальную способность продуцентов цитокинов к выработке сигнальных молекул в ответ на дополнительный стимул, что важно для оценки иммунологической реактивности. Использование цельной крови в данном случае имеет ряд преимуществ, поскольку не требует выделения и подготовки мононуклеарных клеток к культивированию, что упрощает проведение анализа и устраняет вероятность нежелательной активации или гибели мононуклеаров. Кроме того, культивирование происходит в условиях естественного микроокружения, при сохранении баланса всех гуморальных факторов, действующих *in vivo* [17]. Немаловажным фактором является также возможность одновременного анализа ряда поверхностных и внутриклеточных рецепторов. В то же время сопоставление сывороточного содержания и клеточного синтеза интерлейкинов дает возможность оценить вклад в продукцию цитокинов неиммунных клеток, что является значимым для ряда патологических состояний, опосредованных, в частности, дисфункцией эндотелия или нарушением обменных процессов.

Отличие цитокинового профиля сыровотки крови и клеточных супернатантов в ранние сроки беременности, осложнившейся впоследствии субкомпенсированной ПН (увеличение содержания IL-1 β , сопровождающееся тенденцией к повышению концентрации IL-6 в циркуляции и некоторое снижение базального уровня TNF α в надосадочной жидкости, т.е. выраженная провоспалительная направленность в первом случае и угнетение функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагального звена – во втором), может быть связано с определенным вкладом в продукцию IL-1 β и IL-6 не-

иммунных клеток, в том числе эндотелиоцитов, которые в условиях активации и усиления взаимодействия с лейкоцитами являются непосредственными участниками реализации иммунного ответа и синтезируют ряд провоспалительных соединений, выступая, таким образом, не только клетками-мишенями, но и эффекторами, поддерживающими воспалительную направленность иммунных реакций [1, 3, 4].

Несмотря на то, что установленное рядом авторов повышение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов на фоне снижения уровня регуляторных при манифестации различных гестационных осложнений убедительно доказывает смещение соотношения Th1/Th2 в сторону преобладания цитотоксических иммунных реакций [9, 11, 27], остается открытым вопрос, насколько нарушение цитокинового баланса выражено на доклиническом этапе развития патологических состояний. Определению внутриклеточной продукции цитокинов при беременности посвящены единичные работы [8, 12, 15, 27]. А.В. Кудряшова и соавт. сообщают, что относительное содержание CD4⁺IL-4⁺ лимфоцитов периферической крови в I триместре беременности, осложненной впоследствии СЗРП, было существенно ниже, чем у женщин, беременность которых протекала без признаков СЗРП, что авторы связывают с недостаточным активационным сигналом со стороны антигенов плодово-плацентарного происхождения, подтвержденным уменьшением содержания CD4⁺HLA-DR⁺ клеток, а также увеличением сывороточного уровня IL-12 и IFN γ на фоне снижения концентрации IL-4 [12]. По данным Ю.Э. Доброхотовой и соавт., при самопроизвольном прерывании беременности в I триместре доля CD4⁺IFN γ ⁺ лимфоцитов повышена, а процент CD4⁺IL-4⁺ клеток снижен, что обуславливает в свою очередь повышение соотношения CD4⁺IFN γ ⁺/CD4⁺IL-4⁺, которое, по мнению авторов, служит индикатором нарушения процессов имплантации у пациенток данной категории [8].

Как показали проведенные исследования, за несколько недель до прерывания беременности в первом триместре соотношение

Th1/Th2 сопоставимо с таковым при беременности, прогрессирующей впоследствии до срока доношенной. В то же время индуцированное дополнительным стимулом усиление продукции внутриклеточного IFN γ , даже сопровождающееся повышением внутриклеточного синтеза IL-4, является фактором риска необратимых событий, связанных с невынашиванием.

Анализ результатов проведенных исследований позволяет заключить, что приобретенное во время беременности функциональное состояние иммунной системы материнского организма характеризуется высоким уровнем реактивности в ответ на сильные раздражители, в частности постоянной готовностью включения Th1- (клеточно-опосредованного) пути при воздействии дополнительной нагрузки. Оценка функционального резерва иммунокомпетентных клеток в экспериментальных условиях в ранние сроки беременности представляет собой дополнительный инструмент прогнозирования гестационных осложнений и прерывания беременности в первом триместре.

Заключение

Таким образом, ранние сроки беременности, протекавшей впоследствии с признаками компенсированной плацентарной недостаточности, ассоциируются с активацией митоген-индуцированной клеточной продукции IL-1 β , а развитие субкомпенсированной ПН сопряжено с повышением уровня IL-1 β и IL-1 α в сыворотке крови в тот же период гестации. Общим фактором риска развития субкомпенсированной плацентарной недостаточности и прерывания беременности в первом триместре является усиление митоген-индуцированного синтеза клетками крови IFN γ . Наряду с увеличением интерфероногенеза предиктором ранних репродуктивных потерь является клеточная гиперпродукция IL-2, а также повышение внутриклеточного синтеза Т-хелперами IFN γ и IL-4 в условиях дополнительной стимуляции, сопровождающееся усилением поляризации Th1/Th2.

Список литературы / References

1. Альбицкий П.Ф. Расстройства липидного обмена // Вопросы современной педиатрии, 2012. Т. 11, № 6. С. 48-62. [Al'bitskiy P.F. Disorders of lipid metabolism. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2012, Vol. 11, no. 6, pp. 48-62. (In Russ.)]
2. Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Старикова Э.А., Фрейдлин И.С. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза // Медицинская иммунология, 2003. Т. 5, № 5-6. С. 493-506. [Amchislavskiy E.I., Sokolov D.I., Starikova E.A., Freydlin I.S. Cytokine control of angiogenesis. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2003, Vol. 5, no. 5-6, pp. 493-506. (In Russ.)]

Аржанова О.Н., Капустин Р.В., Комаров Е.К., Кветной И.М., Полякова В.О. Патогенетические механизмы развития акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете // Журнал акушерства и женских болезней, 2011. Т. LX, № 5. С. 3-10. [Arzhanova O.N., Kapustin R.V., Komarov E.K., Kvetnoy I.M., Polyakova V.O. Pathogenetic mechanisms of obstetric complications in gestational diabetes mellitus. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Female Diseases*, 2011, Vol. LX, no. 5, pp. 3-10. (In Russ.)]

3. Батенева Е.И., Трофимов Д.Ю., Хаитов Р.М., Шульженко А.Е., Алексеев Л.П. Использование количественной и полимеразной цепной реакции для оценки цитокинового профиля человека // Иммунология, 2006. № 1. С. 9-12. [Bateneva E.I., Trofimov D.Yu., Khaitov R.M., Shul'zhenko A.E., Alekseev L.P. The use of quantitative and polymerase chain reaction to assess the human cytokine profile. *Immunologiya = Immunology*, 2006, no. 1, pp. 9-12. (In Russ.)]

4. Богданова Л.В., Бейкин Я.Б., Лагерева Ю.Г. Тип иммунной адаптации у детей дошкольного возраста 2 группы здоровья // Уральский медицинский журнал, 2010. Т. 71, № 6. С. 56-60. [Bogdanova L.V., Beykin Ya.B., Lagereva Yu.G. The type of immune adaptation in children of preschool age 2 group health. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*, 2010, Vol. 71, no. 6, pp. 56-60. (In Russ.)]

5. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А. Антиангиогенная терапия в гинекологии: настоящее и будущее // Проблемы репродукции, 2005. № 6. С. 14-20. [Burlev V.A., Dubinskaya E.D., Ilyasova N.A. Antiangiogenic therapy in gynecology: present and future. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction*, 2005, no. 6, pp. 14-20. (In Russ.)]

6. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Тарасова М.Н. Нарушение иммунной регуляции на этапе плацентации как причина репродуктивных потерь // Проблемы репродукции, 2011. № 4. С. 102-107. [Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Tarasova M.N. Failure of immune regulation in placentation as a cause of reproductive losses. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction*, 2011, no. 4, pp. 102-107. (In Russ.)]

7. Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 144 с. [Dobrokhotova Yu.E., Dzjobava E.M., Ozerova R.I. Non-developing pregnancy: thrombophilic and clinical and immunological factors: guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 144 p.

8. Иммунологическая загадка беременности / Под ред. Сотниковой Н.Ю. Иваново: Издательство МИК, 2005. 276 с. [Immunological puzzle of pregnancy. Edited by Sotnikova N.Yu.] Ivanovo: Publishing house MIK, 2005. 276 p.

9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант», 2008. 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. The cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.

10. Колесникова Н.В. Цитокиновый статус беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью // Российский иммунологический журнал, 2010. Т. 4, № (13), № 4. С. 343-351. [Kolesnikova N.V. Cytokine status of pregnant women with chronic placental insufficiency. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2010, Vol. 4 (13), no. 4, pp. 343-351. (In Russ.)]

11. Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Панова И.А., Веденева М.В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода. — Иваново: Издательство «Иваново», 2009. 240 с. [Kudryashova A.V., Sotnikova N.Yu., Posiseeva L.V., Panova I.A., Vedeneva M.V. The role of the immune system in the intrauterine fetal growth retardation]. Ivanovo: Publishing house «Ivanovo», 2009. 240 p.

12. Левкович М.А., Линде В.А., Андреева В.О., Плахотья Т.Г., Нефедова Д.Д. Роль иммуно-гормональных взаимодействий в генезе угрозы прерывания беременности ранних сроков // Акушерство и гинекология, 2012. Спецвыпуск. С. 3-7. [Levkovich M.A., Linde V.A., Andreeva V.O., Plakhotyа T.G., Nefedova D.D. The role of immuno-hormonal interactions in the genesis of the threat of miscarriage in the early pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2012, Special issue, pp. 3-7. (In Russ.)]

13. Останин А.А., Кустов С.М., Тыринова Т.В., Тихонова М.А., Хонина Н.А., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Показатели иммунитета беременных в раннем прогнозе развития фетоплацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология, 2010. № 1. С. 33-38. [Ostanin A.A., Kustov S.M., Tyginova T.V., Tikhonova M.A., Khonina N.A., Pasman N.M., Chernykh E.R. Indicators of immunity of pregnant women in the early prediction of the placental insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2010, no. 1, pp. 33-38. (In Russ.)]

14. Павлов О.В., Сельков С.А. Продукция IL-10 и IL-11 *in vitro* как проявление «альтернативной активации» макрофагов плаценты // Иммунология, 2011. № 6. С. 301-306. [Pavlov O.V., Sel'kov S.A. The production of IL-10 and IL-11 *in vitro* as a sign of «alternative activation of placental macrophages». *Immunologiya = Immunology*, 2011, no. 6, pp. 301-306. (In Russ.)]

15. Ранние сроки беременности. Под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадова А.А. М.: Status Preasens, 2009. 448 с. [The early pregnancy. Edited by Radzinskiy V.E., Orazmuradov A.A.]. Moscow: Status Preasens, 2009. 448 p.

16. Рыжикова С.Л., Дружинина Ю.Г., Рябичева Т.Г., Вараксин Н.А. Стандартизация методики определения продукции цитокинов клетками крови *ex vivo* // Клиническая лабораторная диагностика, 2011.

№ 11. С. 49-53. [Ryzhikova S.L., Druzhinina Yu.G., Ryabicheva T.G., Varaksin N.A. Standardization of methods for determination of cytokine production by blood cells ex vivo. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 2011, no. 11, pp. 49-53. (In Russ.)]

17. Савилова А.М., Чулкина М.М., Алексеев Л.П. Сравнительное исследование экспрессии мРНК интерлейкина-2 и рецептора интерлейкина-2 α в лимфоцитах, активированных ФГА и КоНА // Иммунология, 2013. № 2. С. 76-80. [Savilova A.M., Chulkina M.M., Alekseev L.P. A comparative study of mRNA expression of interleukin-2 and receptor of interleukin-2 α in lymphocytes, activated with PHA and ConA. *Immunologiya = Immunology*, 2013, no. 2, pp. 76-80. (In Russ.)]

18. Садекова О.Н., Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е., Самоходская Л.М., Ткачук В.А. Гестационные осложнения как результат нарушения процессов имплантации // Проблемы репродукции, 2011. № 5. С. 96-103. [Sadekova O.N., Nikitina L.A., Demidova E.M., Radzinskiy V.E., Samokhodskaya L.M., Tkachuk V.A. Gestational complications as a result of failure of implantation. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction*, 2011, no. 5, pp. 96-103. (In Russ.)]

19. Сароян Т.Т., Корнеева И.Е. Тактика ведения индуцированной беременности, наступившей на фоне тяжелого течения синдрома гиперстимуляции яичников // Акушерство и гинекология, 2011. № 8. С. 107-111. [Saroyan T.T., Korneeva I.E. The tactics of the observation of induced pregnancy with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2011, no. 8, pp. 107-111. (In Russ.)]

20. Старикова Э.А., Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Фрейдлин И.С., Полосухина Е.Р., Барышников А.Ю. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов // Медицинская иммунология, 2003. Т. 5, № 1-2. С. 39-48. [Starikova E.A., Amchislavskiy E.I., Sokolov D.I., Freydlin I.S., Polosukhina E.R., Baryshnikov A.Yu. Changes in the surface phenotype of endothelial cells under the influence of proinflammatory and antiinflammatory cytokines. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2003, Vol. 5, no 1-2, pp. 39-48. (In Russ.)]

21. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2012. Т. 11, № 5. С. 5-12. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V. Early pregnancy: complications and prediction of perinatal outcomes. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2012, Vol. 11, no. 5, pp. 5-12. (In Russ.)]

22. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Шуршалина А.В., Холин А.М. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Акушерство и гинекология, 2008. № 5. С. 3-7. [Sukhikh G.T., Vikhlyeva E.M., Van'ko L.V., Khodzhaeva Z.S., Shurshalina A.V., Kholin A.M. Endothelial dysfunction in the genesis of perinatal pathology. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2008, no. 5, pp. 3-7. (In Russ.)]

23. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // Акушерство и гинекологи, 2012. № 1. С. 128-136. [Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of complications of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2012, no. 1, pp. 128-136. (In Russ.)]

24. Тетрашвили Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше // Иммунология, 2008. № 2. С. 124-129 [Tetruashvili N.K. The role of immune interactions in the early physiological pregnancy and in case of recurrent miscarriage. *Immunologiya = Immunology*, 2008, no. 2, pp. 124-129. (In Russ.)]

25. Торчинов А.М., Умаханова М.М., Доронин Г.Л., Джонбобоева Г.Н., Рон М.Г. Возможности комплексной сохраняющей терапии при ретрохориальной гематоме в I триместре у пациенток с невынашиванием беременности // Проблемы репродукции, 2014. № 1. С. 82-86. [Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Doronin G.L., Dzhonboboeva G.N., Ron M.G. Complex preserving therapy in the retrochorionic hematoma in the first trimester in women with recurrent miscarriage. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction*, 2014, no. 1, pp. 82-86. (In Russ.)]

26. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А., Черных Е.Р. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // Акушерство и гинекология, 2006. № 2. С. 11-15. [Khonina N.A., Paman N.M., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Features of the production of cytokines in physiological and complicated pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2006, no. 2, pp. 11-15. (In Russ.)]

27. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А., Черешнев В.А. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности // Цитокины и воспаление, 2007. Т. 6, № 1. С. 3-8. [Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I., Cherdantseva G.A., Chereshev V.A. Evaluation of cytokine profile in physiological and pathological pregnancy. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2007, Vol. 6, no. 1, pp. 3-8. (In Russ.)]

28. Mor G., Cardenas I., Abrahams V., Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2011, Vol. 1221, no. 1, pp. 80-87.
29. Nakashima A, Shima T, Inada K, Ito M, Saito S. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2012, Vol. 67, no. 4, pp. 304-310.
30. Wang X., Athayde N., Trudinger B. Fetal plasma stimulates endothelial cell production of cytokines and the family of suppressor of cytokine signaling in umbilical placental vascular disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, Vol. 188, no. 2, pp. 510-516.
31. Zenclussen A.C. Adaptive immune responses during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2013, Vol. 69, no. 4, pp. 291-303.

Авторы:

Газиева И.А. — к.б.н., ведущий научный сотрудник
отделения антенатальной охраны плода ФГБУ
«Уральский научно-исследовательский институт охраны
материнства и младенчества» МЗ РФ, г. Екатеринбург,
Россия

Чистякова Г.Н. — д.м.н., профессор, руководитель
отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ
«Уральский научно-исследовательский институт охраны
материнства и младенчества» МЗ РФ, г. Екатеринбург,
Россия

Ремизова И.И. — к.б.н., старший научный сотрудник
отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ
«Уральский научно-исследовательский институт охраны
материнства и младенчества» МЗ РФ, г. Екатеринбург,
Россия

Authors:

Gazieva I.A., PhD (Biology), Leading Research Associate,
Department of Antenatal Foetal Protection, Ural Research
Institution of Mother and Child Care, Russian Ministry of
Health Care, Ekaterinburg, Russian Federation

Chistyakova G.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head,
Department of Immunology and Microbiology, Ural Research
Institution of Mother and Child Care, Russian Ministry of
Health Care, Ekaterinburg, Russian Federation

Remizova I.I., PhD (Biology), Senior Research Associate,
Department of Immunology and Microbiology, Ural Research
Institution of Mother and Child Care, Russian Ministry of
Health Care, Ekaterinburg, Russian Federation

Поступила 27.08.2014
Отправлена на доработку 31.08.2014
Принята к печати 16.09.2014

Received 27.08.2014
Revision received 31.08.2014
Accepted 16.09.2014