

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

Возможности прогнозирования гестационных осложнений с использованием иммунологических показателей

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г.Екатеринбург

Gazieva I.A., Chistjakova G.N., Remisova I.I., Tarasova M.N.

Predictability of gestational complication using immunological parameters

Резюме

Цель: обоснование патогенетической концепции развития гестационных осложнений с позиций нарушения иммунологической регуляции с ранних сроков беременности. Проведен анализ результатов клинического, лабораторного и функционального обследования 191 женщины с ранних сроков беременности до момента родоразрешения. Первую основную группу составили 60 женщин, беременность которых осложнилась хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью, вторую основную группу - 19 женщин, беременность которых закончилась ранними репродуктивными потерями (до 12 недель). В группу сравнения вошли 112 женщин, беременность которых протекала без признаков плацентарной недостаточности, родивших здоровых доношенных детей. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитофлюориметрии, оценку содержания растворимых эндогенных регуляторов в сыворотке крови осуществляли методом ИФА. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета "Statistica 6.0", проверку статистических гипотез осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Установлено, что патогенетические механизмы развития плацентарной недостаточности связаны с угнетением процессов иммунного распознавания и формирования иммунологической толерантности материнской иммунной системы, нарушением элиминации эффекторных клеток, провоспалительной направленностью иммунного ответа, сопровождающейся признаками оксидативного стресса на фоне снижения активности антиоксидантной системы, нарушением функционального состояния эндотелия, повышением его адгезивности и неполноценностью процессов ангиогенеза. Прерывание беременности в ранние сроки ассоциировано с нарушением гормональной регуляции и эндотелиальной дисфункцией, обуславливающих запуск необратимых событий.

Ключевые слова: ранние сроки беременности, иммунологическая регуляция, плацентарная недостаточность, репродуктивные потери

Summary

The aim: substantiation of the pathogenetic concept of development of gestational complications from a position of immune dysregulation in early pregnancy. Subjects and methods. The analysis of the clinical, laboratory and functional studies 191 women from early pregnancy until delivery was made. The first main group consisted of 60 women whose pregnancy was complicated by chronic subcompensated placental insufficiency, the second main group consisted of 19 women, whose pregnancy ended in early reproductive losses (before 12 weeks). The group of comparison included 112 women, whose pregnancy was without signs of placental insufficiency, who gave birth to healthy full-term children. Immunophenotyping of lymphocytes of peripheral blood was made by flow cytometry, the level of soluble endogenous regulators in blood serum was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical data analysis was carried by "Statistica 6.0" package, testing of statistical hypothesis was performed using the nonparametric U-Mann-Whitney test. Results. It was established that the pathogenetic mechanisms of development of placental insufficiency are associated with inhibition of processes of immune recognition and the formation of immunological tolerance of maternal immune system, abnormality of elimination of effector cells, pro-inflammatory immune response, accompanied by the signs of oxidative stress along with reduced activity of antioxidant system, endothelial dysfunction, increasing its adhesiveness and defectiveness of angiogenesis. Loss in the early pregnancy is associated with hormonal dysregulation and endothelial dysfunction, causing the start of the irreversible events.

Key words: early pregnancy, immune regulation, placental insufficiency, reproductive losses

Введение

Проблема доклинической диагностики гестационных осложнений по-прежнему далека от решения, несмотря на то, что она имеет высокую медико-социальную значимость. Неблагоприятные условия существования плода в период органогенеза обуславливают «программирование» развития болезней цивилизации в будущем – ожирения, артериальной гипертензии, инсулинрезистентного диабета и др. Исследования последних лет значительно изменили наше представление о механизмах и времени формирования осложненных гестационного процесса. Нарушения механизмов регуляции в ранние сроки беременности рассматриваются сегодня в качестве отправной точки будущего неблагоприятия, поскольку первый триместр беременности включает основные критические этапы развития, в которые эмбрион наиболее чувствителен к воздействию неблагоприятных факторов [1, 2]. Переосмысление накопленных знаний приводит к пониманию того, что развитие патологии во второй половине беременности происходит вследствие реализации ряда патогенетических механизмов на этапе имплантации и плацентации. В этот период, когда темпы пролиферации и дифференцировки клеток чрезвычайно высоки, а формирующаяся плацента не обладает защитными функциями в полном объеме, воздействие ряда экзогенных и эндогенных факторов приводит к неполноценному формированию и функционированию фетоплацентарной системы, обеспечивающей в физиологических условиях питание, рост и развитие эмбриона. Внутриутробное неблагоприятие формируется в первые 12 недель гестации, когда происходит закладка микроокружения эмбриона, в связи с чем профилактические мероприятия, направленные на предупреждение возможных гестационных осложнений и проводимые на поздних сроках беременности, зачастую оказываются малоэффективными.

Поиск биомаркеров, обладающих высокой предикторной значимостью в прогнозировании гестационных осложнений, в том числе и репродуктивных неудач, не теряет своей актуальности. В настоящее время вектор лабораторной диагностики в области иммунологии репродукции задан в направлении выявления универсальных регуляторных факторов и их сочетаний, определение которых позволит получать полезную информацию для клинических суждений.

Среди осложнений беременности одно из ведущих мест занимает плацентарная недостаточность, во многом связанная с нарушением гемодинамики плаценты и снижением ее перфузии. Важную роль в возникновении данной патологии играет нарушение процессов ангиогенеза уже на ранних стадиях эмбрионального развития. Нарушение механизмов иммунологической регуляции может определять изменения функционального состояния эндотелия, который, наряду с трофобластом, является ключевым звеном выработки регуляторных полипептидов, влияющих на развитие и рост плаценты, а также формирование ее сосудистой системы. Время и степень воздействия неблагоприятных факторов в период эмбриогенеза и раннего фетогенеза определяет выраженность патоло-

гических состояний при беременности и в ряде случаев приводит к необратимым последствиям.

Цель: обоснование патогенетической концепции развития гестационных осложнений с позиций нарушения иммунологической регуляции с ранних сроков беременности.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов клинического, лабораторного и функционального обследования 191 женщины, наблюдавшейся в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России с ранних сроков беременности до момента родоразрешения. В ходе ретроспективного исследования в зависимости от характера течения беременности и ее исходов сформированы следующие группы: 1-я основная группа - 60 женщин, беременность которых осложнилась хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью (ПН), в том числе с исходом в задержку роста плода; 2-я основная группа - 19 женщин, беременность которых закончилась ранними репродуктивными потерями (до 12 недель). Забор биологического материала у женщин второй основной группы проводился за несколько недель до появления признаков прерывания беременности. Группу сравнения (3-ю) составили 112 женщин, беременность которых протекала без признаков плацентарной недостаточности, родивших здоровых доношенных детей. Критерием включения являлась одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, критерием исключения – тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации. Проанализирован соматический и акушерский анамнез женщин, проведена оценка менструальной и репродуктивной функции, особенностей течения данной беременности. Группы не отличались по возрасту, паритету, частоте выявления неблагоприятных социально-бытовых факторов, экстрагенитальной патологии и гинекологической заболеваемости. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной лазерной цитофлюориметрии на анализаторе «FACSCalibur» фирмы «Becton Dickinson» (США). Оценку содержания гормонов и протеинов, ассоциированных с беременностью, растворимых медиаторов межклеточного взаимодействия, факторов роста, молекул адгезии, рецепторов к ряду эндогенных регуляторов, маркеров функционального состояния эндотелия в сыворотке крови осуществляли методом ИФА в соответствии с рекомендациями фирм-производителей тест-систем. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью стандартных методов описательной статистики с использованием программ Microsoft Excel (2007) и Statistica 6.0 (StatSoft, США). Проверку гипотезы о соответствии совокупности количественных признаков закону нормального распределения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Поскольку в ряде случаев нулевая гипотеза о соответствии распределения признака закону нормального распределения отвергалась и принималась альтернативная, данные представляли в виде медианы

Таблица 1. Показатели функционального состояния фетоплацентарного комплекса в первом триместре беременности в зависимости от исходов, Me (LQ-UQ)

Показатель	Беременные женщины (n=191)				
	Беременность, осложненная субкомпенсированной ПН (n=60)	p ₁₋₃	Беременность, закончившаяся прерыванием в ранние сроки (n=19)	p ₂₋₃	Беременность, протекавшая без признаков ПН (n=112)
β-ХГЧ, м.мл	23,57 (15,95-24,52)		10,53 (4,36-13,14)	0,0006	27,53 (20,19-41,79)
Плацентарный лактоген, м.л	0,85 (0,61-2,6)		0,5 (0,41-1,01)	0,081	1,22 (0,57-2,27)
ТБГ, м.мл	8947 (4386-26804)		1754 (175-3333)	0,047	9210,5 (4210-16466)
PAPP-A, м.ед.л	696,43 (71,03-3030,0)		20,28 (0,0-80,0)	0,0001	401,28 (100-1100)

Примечание. p₁₋₃ – уровень значимости различий между первой основной группой и группой сравнения. p₂₋₃ – уровень значимости различий между второй основной группой и группой сравнения.

(Me) и нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, LQ и UQ). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости различий p, при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Успешное прогрессирование беременности связано с включением механизмов иммунологической регуляции, которая находится под контролем гормонов и протеинов, ассоциированных с беременностью (Ширшев С.В.). Проведенные исследования показали, что в группе с репродуктивными потерями имеет место существенное снижение уровня свободной β-субъединицы хорионического гонадотропина (β-ХГЧ), протеина А, ассоциированного с беременностью (РАРР-А) и трофобластического β-1 гликопротеина (ТБГ) (таблица 1). Содержание плацентарного лактогена в этой группе также обнаруживало тенденцию к снижению.

Беременность, будучи феноменом естественной аллотрансплантации, требует наличия эффективных регуляторных механизмов для предупреждения возможных антифетальных иммунных реакций [3]. Предполагается, что основными иммуномодуляторами являются β-ХГЧ и белки трофобласта – трофобластический β-гликопротеин, плацентарный лактоген, плацентарный белок-14 и РАРР-А. Продукция ХГ отражает пролиферацию цито- и синцитиотрофобласта и «общую активность» плаценты. Снижение уровня β-ХГЧ в крови является первым сигналом угрожающего выкидыша [4]. ХГ обладает выраженным иммуномодулирующим действием, ему отводится роль иммунопротектора плода при беременности. Максимального уровня ХГ в сыворотке крови беременных достигает в момент экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости на поверхностях клеток плода. Распознавание этих антигенов иммунной системой матери неизбежно привело бы к развитию иммунного отторжения. Считается, что иммунорегулирующее действие ХГ напрямую зависит от его концентрации. Из-

вестно, что ХГ угнетает реакцию бласт-трансформации в культуре лимфоцитов, подавляет образование антителопродуцирующих клеток и поликлональный синтез иммуноглобулинов классов А, М, G, угнетает процессы кооперации и антиген-зависимой дифференцировки лимфоцитов, что ведет к формированию иммунологической толерантности в отношении антигенных детерминант плода [4].

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (РАРР-А) является одним из факторов, обеспечивающих развитие и функционирование плаценты. Этот неспецифический белок вырабатывается при беременности клетками вневорсинчатого трофобласта и синцитиотрофобластом. Биологическая протенизная активность РАРР-А проявляется в расщеплении одного из белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста (IGF), что вызывает повышение биодоступности IGF, который является важным фактором развития плода во время беременности. В качестве белка-регулятора РАРР-А усиливает инвазию трофобласта, воздействует на секреторную и пролиферативную активность клеток иммунной системы, оказывает влияние на транспорт глюкозы и аминокислот в хорион, а также обладает антипротеазной активностью. В настоящее время все большее значение придается РАРР-А как прогностическому маркеру преэклампсии и гипотрофии плода [5, 6, 7]. Наряду с другими белками-регуляторами, РАРР-А участвует в модуляции иммунного ответа материнского организма при беременности. При сниженном содержании РАРР-А в крови беременных женщин снижена способность плазмы подавлять пролиферацию лимфоцитов [8].

Трофобластический β1-гликопротеин синтезируется клетками цито- и синцитиотрофобласта и является специфическим маркером беременности. В ряде исследований установлено, что прерывание беременности по типу неразвивающейся или самопроизвольного выкидыша в 6-12 недель ассоциируется со снижением уровня ТБГ в сыворотке крови, гомогенатах ворсин хориона и эндометрия по сравнению с физиологической беременностью [9]. Одним из физиологических эффектов ТБГ является его иммуносупрессивное действие, что необходимо для нормального развития беременности. Определение

уровня ТБГ позволяет объективно оценить функцию трофобласта и своевременно диагностировать угрозу выкидыша даже при отсутствии клинических симптомов. В связи с тем, что ТБГ является маркером состояния эмбриональной части формирующейся плаценты, резкое снижение ТБГ у пациенток с неразвивающейся беременностью и самопроизвольным выкидышем связывают с нарушением процессов роста и дифференцировки клеток-продуцентов, что, в свою очередь, свидетельствует о неблагоприятном течении процессов инвазии цитотрофобласта и плацентации. Отмечено, что при резком снижении уровня ТБГ (более, чем в 6 раз) спонтанное прерывание беременности происходит в 100% случаев, а при его падении в 2-4 раза – в 33% случаев [9]. Низкий уровень ТБГ в течение всей беременности свидетельствует о хроническом внутриматочном воспалении и обусловлен дистрофическими изменениями в плаценте.

Анализ имеющихся в настоящее время научных данных свидетельствует о несомненной роли гормонов и протеинов фетоплацентарного комплекса (ФПК) в формировании плацентарных нарушений [10, 11]. Несмотря на то, что некоторые авторы считают, что практическое использование гормонов ФПК для диагностики ПН должно проводиться только в группах риска, исключая рутинное назначение этих диагностических тестов [10], есть мнение, что существующая практика, опирающаяся на обследование пациенток только из групп риска, в настоящее время представляется недостаточной [8]. Изменения уровня эмбриональных белков являются биохимическими маркерами и отражают нарушения процессов предгравидарной подготовки эндометрия, дифференцировки, пролиферации и инвазии цитотрофобласта [9]. Выявленный дефицит продукции исследуемых эндометриальных белков при прерывании беременности в ранние сроки можно рассматривать как одну из основных причин невынашивания. Эндокринный контроль во время беременности является молекулярным базисом, определяющим иммунологическую перестройку материнского организма, нарушение которой, очевидно, и приводит к прерыванию беременности в ранние сроки.

Определение поверхностного фенотипа лимфоцитов периферической крови показало, что у женщин с патологически протекающей беременностью отмечалось нарушение клеточно-опосредованных механизмов иммунологической регуляции гестационного процесса. Несмотря на то, что численность натуральных киллеров (NK) в зависимости от исходов беременности не различалась, при беременности, осложненной впоследствии ПН, установлено повышение содержания Т-клеток с фенотипом CD16+56+, что свидетельствует об увеличении цитотоксического эффекторного потенциала Т-клеток (таблица 2). Выявленные закономерности представляют особый интерес в связи с тем, что большинство патологических состояний при беременности, особенно угроза выкидыша, привычное невынашивание или прерывание в разных сроках, ассоциируется с увеличением содержания натуральных киллеров (NK или клеток с фенотипом CD3-CD16+CD56+), в то же время, в соответствии с по-

лученными результатами, одним из наиболее значимых факторов клеточного иммунитета, вовлеченных в патогенез ПН, является повышение содержания цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих маркеры NK (CD3+CD16+CD56+).

Полученные данные указывают на то, что нормальный процесс дифференцировки лимфоцитов, характеризующийся экспрессией определенных поверхностных антигенов, нарушен уже в ранних сроках беременности, до манифестации гестационных осложнений. Оценка уровня экспрессии маркеров активации и молекул адгезии в ранние сроки беременности выявила тенденцию к снижению численности регуляторных клеток (CD4+CD25+) и статистически значимое уменьшение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих поздний маркер активации HLA-DR в первой основной группе. Экспрессия одного из ранних маркеров позитивной активации клеток CD25 является признаком готовности лимфоцитов к осуществлению эффекторных функций. Сниженное количество клеток, несущих низкоаффинный рецептор к IL-2 (CD25), свидетельствует о слабой иммуностимуляции, при которой имеет место недостаточное распознавание материнской иммунной системой антигенных детерминант плодового происхождения. Компаратмент естественных регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью (CD4+CD25+-Treg) имеет важное значение в индукции и поддержании иммунной толерантности к аллоантигенам плода. Полученные данные свидетельствуют о подавлении этого процесса при беременности, осложненной впоследствии ПН. CD4+CD25+-Treg обладают способностью угнетать продукцию IFN- γ в ответ на специфические отцовские антигены, а также активность NKT- и NK-клеток в интерфазе мать-плод. По данным литературы, развитие осложненной беременности сопровождается снижением количества CD4+CD25+-клеток в периферической крови [12, 13, 14]. В экспериментах на животных дефицит Treg-клеток ассоциируется с очень ранними постимплантационными потерями, а у человека – со спонтанными выкидышами [15]. Выявленные отечественными авторами отрицательные корреляции содержания Treg-лимфоцитов с частотой осложнений беременности показывают, что уменьшение количества этих клеток может быть фактором, способствующим развитию патологических состояний и невынашиванию [16].

Полученные данные о снижении относительного содержания CD3+HLA-DR+ лимфоцитов в ранние сроки беременности, осложненной впоследствии ПН, согласуются с результатами других исследователей, которые констатируют уменьшение в крови количества активированных HLA-DR+-, а также CD8+HLA-DR+, CD20+HLA-DR+ и CD16+HLA-DR+-клеток в I триместре беременности, осложнившейся впоследствии СЗРП [17]. На сегодняшний день доказано, что слабая иммуностимуляция организма матери при беременности не приводит к выработке "блокирующих" антител, способствующей благоприятному развитию гестации [18]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в ранние сроки беременности, осложненной во второй по-

Таблица 2. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови в первом триместре беременности в зависимости от исходов, Me (LQ-UQ), $\times 10^9/\text{л}$

Показатель	Беременные женщины (n=191)				
	Беременность, осложненная субкомпенсированной ПН (n=60)	p1	Беременность, закончившаяся прерыванием в ранние сроки (n=19)	p2	Беременность, протекавшая без признаков ПН (n=112)
Лейкоциты $10^9/\text{л}$	7,15 (5,8-8,8)		6,95 (6,35-8,13)		6,8 (5,5-8,2)
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	2,31 (1,82-2,73)		2,54 (1,69-3,25)		2,27 (1,61-2,88)
CD3 $10^9/\text{л}$	1,72 (1,22-1,97)		1,6 (1,21-2,25)		1,59 (1,18-2,02)
CD19 $10^9/\text{л}$	0,24 (0,17-0,32)		0,26 (0,17-0,4)		0,24 (0,16-0,34)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ $10^9/\text{л}$	1,0 (0,75-1,18)		0,85 (0,76-1,05)		0,97 (0,69-1,2)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ $10^9/\text{л}$	0,63 (0,4-0,81)		0,66 (0,44-0,89)		0,56 (0,4-0,76)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺ $10^9/\text{л}$	0,34 (0,25-0,47)		0,36 (0,26-0,67)		0,33 (0,2-0,47)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺ $10^9/\text{л}$	0,07 (0,02-0,12)	0,035	0,06 (0,03-0,1)		0,05 (0,02-0,07)
CD4/CD8	1,69 (1,32-2,15)		1,44 (1,1-1,75)	0,093	1,62 (1,36-2,14)
CD25 ⁺ $10^9/\text{л}$	0,13 (0,09-0,24)	0,087	0,19 (0,1-0,28)		0,19 (0,13-0,26)
CD4 ⁺ CD25 ⁺ $10^9/\text{л}$	0,09 (0,06-0,2)	0,066	0,14 (0,06-0,21)		0,174 (0,08-0,2)
CD71 ⁺ $10^9/\text{л}$	0,32 (0,23-0,5)		0,39 (0,28-0,54)		0,32 (0,21-0,44)
CD3 ⁺ CD71 ⁺ $10^9/\text{л}$	0,06 (0,02-0,13)	0,003	0,12 (0,08-0,17)		0,11 (0,07-0,16)
CD95 $10^9/\text{л}$	0,21 (0,16-0,35)		0,26 (0,2-0,45)		0,25 (0,18-0,36)
CD3 ⁺ CD95 ⁺ $10^9/\text{л}$	0,15 (0,07-0,26)	0,011	0,23 (0,17-0,41)		0,20 (0,12-0,31)
HLA-DR ⁺ $10^9/\text{л}$	0,34 (0,25-0,47)		0,41 (0,31-0,58)		0,33 (0,23-0,46)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ $10^9/\text{л}$	0,04 (0,01-0,07)	0,012	0,06 (0,12-0,06)		0,06 (0,04-0,09)
CD54 $10^9/\text{л}$	0,62 (0,38-0,89)	0,049	0,74 (0,41-0,88)	0,042	0,51 (0,33-0,73)
CD3 ⁺ CD54 ⁺ $10^9/\text{л}$	0,14 (0,06-0,31)		0,15 (0,05-0,29)		0,13 (0,06-0,19)

Примечание. p1-3 – уровень значимости различий между первой основной группой и группой сравнения, p2-3 – уровень значимости различий между второй основной группой и группой сравнения.

ловине ПН или прервавшейся в I триместре, имеет место неполноценность механизмов иммунного распознавания и формирования иммунологической толерантности со стороны материнской иммунной системы.

Одним из механизмов, обеспечивающих поддержание иммунологической толерантности, является способность клеток трофобласта индуцировать апоптоз активированных, потенциально опасных для плода Т-лимфоцитов по Fas-зависимому пути. Активационно-индуцированная программированная гибель зрелых Т-лимфоцитов является одним из основных механизмов регуляции силы и продолжительности иммунного ответа. Fas-индуцированный апоптоз активированных лимфоцитов, взаимодействующих с клетками трофобласта, может вносить вклад в ограничение нежелательных иммунологических реакций в отношении плода и предотвращение иммунного конфликта между двумя генетически различа-

ющимися организмами. Установлено, что в группе женщин, беременность которых осложнилась ПН, были снижены как количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу (Fas-рецептор или CD95), так и численность клеток, несущих рецептор к трансферину CD71, который является поздним маркером активации лимфоцитов и экспрессируется в период пролиферации. Уменьшение численности клеток, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу, может свидетельствовать о сохранении в циркуляции активированных лимфоцитов, потенциально опасных для развивающегося плода, и нарушении механизма фетопroteкции, заключающегося в элиминации клеток, реализовавших свою эффекторную функцию. Длительно циркулирующие в кровотоке активированные клетки могут обуславливать воспалительную трансформацию микроциркуляции, в связи с чем индукция сигнала к запуску апоптоза клеток, исчерпавших

эффекторный потенциал, является одним из механизмов, предупреждающих развитие воспалительной реакции и связанного с ней повреждения тканей. Выявленные особенности можно расценивать как подавление процессов позитивной активации клеток и нарушение элиминации эффекторных клонов лимфоцитов. Другими авторами также показано, что оценка Fas-зависимой запрограммированной клеточной гибели иммунокомпетентных клеток имеет высокую прогностическую значимость в отношении реализации прерывания беременности в раннем сроке. ПН и преждевременных родов [19].

Определение уровня экспрессии мембранных маркеров межклеточных взаимодействий показало, что, как в первой, так и во второй основной группах имело место увеличение численности клеток, экспрессирующих молекулу межклеточной адгезии CD54. Активированные иммунокомпетентные клетки экспрессируют на своей поверхности молекулы адгезии, которые обеспечивают процесс прикреплению лейкоцитов друг к другу, в том числе к антигенпрезентирующим клеткам, сосудистому эндотелию и экстрацеллюлярному матриксу, трансмиграции через эндотелий, а также реализацию хоминг-эффекта. Молекулы межклеточной адгезии представляют собой связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток по принципу лиганд-рецепторного соединения. Основная функция этих рецепторов заключается в обеспечении адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их миграцией в ткани. Однако роль молекул адгезии не ограничивается только формированием контакта эндотелиальных клеток с лейкоцитами. Эти молекулы могут принимать непосредственное участие в регуляции воспалительного ответа, обеспечивая внутриклеточную передачу сигнала и активацию как лейкоцитов, так и эндотелиоцитов. Таким образом, выявленная в основных группах избыточная экспрессия молекул адгезии, свидетельствующая о гиперактивации клеток иммунной системы, обуславливает усиление сродства лейкоцитов с эндотелием, повышая риск тромботических осложнений в связи с гиперкоагуляционными сдвигами в системе гемостаза, и свидетельствует о нарушении информационного обмена на уровне межклеточной кооперации.

Результатом активации иммунокомпетентных клеток является выработка продуктов активации – цитокинов. Определение продукции цитокинов показало, что в ранние сроки беременности, осложнившейся впоследствии ПН, содержание IL-1 β и IL-6 было выше, чем в группе сравнения, что свидетельствует об активации системы врожденного иммунитета и провоспалительной направленности иммунного реагирования (таблица 3). Наряду с этим выявлено увеличение уровня рецепторного антагониста IL-1, что, очевидно, связано с включением механизмов регулирования эффектов этого ключевого провоспалительного цитокина по принципу конкурентного связывания с клеточным рецептором. Несмотря на то, что уровень TNF- α не обнаруживал достоверных различий между группами, содержание растворимого рецеп-

тора к нему в первой группе было повышено. Группой других отечественных исследователей отмечен феномен повышения в крови концентрации sTNF-R1 при СЗРП [17]. Это может отражаться на снижении количества лимфоцитов, обнаруживающих готовность к апоптозу, поскольку связывание растворимого рецептора с одним из основных регуляторов запрограммированной клеточной гибели (TNF- α) приводит к блокированию передачи сигнала. Таким образом, уже с ранних сроков осложненной впоследствии беременностью отмечается нарушение регуляции процессов апоптоза по TNF- α -зависимому пути.

Воспалительная направленность иммунных реакций непосредственно связана с цитокин-индуцированным синтезом гепатоцитами белков острой фазы. При беременности, осложненной ПН, выявлено повышение уровня лактоферрина, которое вносит дополнительный вклад в поддержание оксидативного стресса, а в группе с репродуктивными потерями зафиксировано снижение концентрации церулоплазмينا, одного из ключевых факторов антиоксидантной защиты.

О нарушении механизмов сигнальной трансдукции, играющих важную роль в патогенезе различных осложнений гестации, может свидетельствовать изменение уровня экспрессии не только мембранных, но и растворимых антигенов. В группе женщин, беременность которых прервалась в ранние сроки, выявлено повышение концентрации растворимой межклеточной молекулы адгезии sICAM-1. Образование растворимых форм молекул адгезии происходит в основном путем шеддинга с мембраны активированных иммунокомпетентных клеток [20]. Концентрация циркулирующих форм этих рецепторов является показателем как активации клеток, так и степени нарушения передачи межклеточных сигналов. С одной стороны, растворимые гомологи молекул адгезии способны конкурировать с мембранными антигенами ICAM-1 и VCAM-1 на эндотелиальных клетках, увеличивая тем самым адгезивность внутренней выстилки сосудов, что может приводить к состоянию гиперкоагуляции, нарушению микроциркуляции и необратимым процессам отторжения. По мнению большинства исследователей, важнейшую роль в патогенезе невынашивания беременности играет связь процессов гиперкоагуляции и воспаления, которые в значительной степени усиливают друг друга. В то же время повышенная концентрация растворимых форм активационных антигенов в циркуляции может быть одним из механизмов неэффективного иммунного ответа [21], поскольку, связываясь с рецепторами лейкоцитов, они препятствуют нормальной передаче активационных сигналов, необходимых, в частности, для полноценного распознавания антигенных детерминант плодового происхождения.

На сегодняшний день установлено, что цепь иммунологических событий в ходе реализации иммунного ответа не ограничивается вовлечением иммунокомпетентных клеток и продуктов их активации, а включает ряд дополнительных звеньев, которые первоначально не рассматривались в качестве эффекторов. Так, сосудистый компонент, как правило, опосредует иммунные механиз-

Таблица 3. Содержание медиаторов межклеточного взаимодействия и некоторых растворимых эндогенных регуляторов в первом триместре беременности в зависимости от исходов, Me (LQ-UQ)

Показатель	Беременные женщины (n=191)				
	Беременность, осложненная субкомпенсированной IIII (n=60)	p ₁₋₃	Беременность, закончившаяся прерыванием в ранние сроки (n=19)	p ₂₋₃	Беременность, протекавшая без признаков ПН (n=112)
IL-1β, пг/мл	0,05 (0,02-0,13)	0,031	0,04 (0,01-0,16)		0,02 (0,0-0,08)
IL-1RA, пг/мл	155,29 (115,4-216)	0,018	107,28 (80,86-139,8)		120,33 (90,55-168,9)
IL-4, пг/мл	2,06 (0,0-7,28)		1,25 (0,0-7,28)		3,63 (0,0-6,83)
IL-6, пг/мл	0,16 (0,03-4,0)	0,038	0,09 (0,02-2,4)		0,07 (0,04-3,2)
IL-8, пг/мл	12,72 (2,87-75,2)		31,06 (11,24-73,63)		36,54 (7,81-120,1)
IL-10, пг/мл	0,09 (0,02-0,95)	0,062	0,02 (1,35-0,88)		0,03 (0,0-0,17)
TNF-α, пг/мл	0,98 (0,25-7,97)		1,48 (0,0-6,2)		0,98 (0,05-8,63)
sTNF-R, пг/мл	1,61 (1,44-1,94)	0,011	1,52 (1,13-1,88)		1,41 (1,09-1,72)
C-реактивный белок, мг/л	2,77 (1,3-4,2)		1,9 (0,94-6,47)		3,20 (1,29-5,9)
Лактоферрин, пг/мл	2021 (1609-2548)	0,002	1848 (1343-2822)		1660 (1199-2184)
Ферритин, пг/мл	35,69 (18,92-55,22)		40,28 (23,28-104,6)		42,57 (18,03-86,76)
Церулоплазмин, мг/дл	37,56 (28,89-60,21)		33,06 (29,48-40,72)	0,049	38,54 (30,42-48,68)
Гемоглобин, мг/дл	80,25 (50,7-108,7)		92,39 (50,5-103,69)		77,52 (49,68-116,2)
sICAM-1, пг/мл	378,6 (322,1-528,5)		474,7 (327,8-603,8)	0,037	385,9 (306,6-476,7)
sVCAM-1, пг/мл	516 (397,5-732,0)		395,75 (339,15-682,0)		512,25 (392,2-701,5)

Примечание. p₁₋₃ – уровень значимости различий между первой основной группой и группой сравнения, p₂₋₃ – уровень значимости различий между второй основной группой и группой сравнения.

мы, обуславливающие формирование перинатальной патологии, или запускающие необратимые процессы отторжения. Оценка функционального состояния эндотелия показала, что содержание эндотелина, обладающего мощной вазоконстрикторной активностью, в группе с репродуктивными потерями обнаруживало тенденцию к повышению, а уровень его предшественника, пропептида big-эндотелина был достоверно повышен (таблица 4). В то же время содержание общего нитрита в обеих группах было снижено, что свидетельствует о выраженном дисбалансе вазоконстрикторов/вазодилаторов. Оксид азота является одним из ключевых регуляторов различных физиологических процессов. Дефицит или снижение биодоступности NO и связанное с этим нарушение соотношения модуляторов сосудистого тонуса приводит к развитию патологических состояний в ранние сроки гестации [22]. Эндотелиальная дисфункция, как правило, сопровождается активацией внутренней выстилки сосудов, в результате которой она приобретает проатерогенный и провоспалительный фенотип, характеризующийся повышенной экспрессией молекул адгезии, агрегацией и адгезией тромбоцитов [23]. Кроме того, в группе женщин с ранними репродуктивными потерями выявлено статистически значимое повышение уровня гомоцистеина, одного из маркеров эндотелиальной дисфункции. Избы-

ток гомоцистеина является цитотоксическим фактором, играющим важную роль на ранних стадиях развития эндотелиальной дисфункции. Увеличение уровня гомоцистеина в крови имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект. Гомоцистеин может активировать тромбоциты, усиливая их агрегацию и адгезию. Повышенное содержание гомоцистеина в циркуляции способствует активации XII и V факторов, а также экспрессии тканевого фактора; при этом нарушается высвобождение естественных ингибиторов свертывания и антиагрегантов, снижается гликозаминогликанзависимая активация антитромбина III, подавляется активность тромбомодулина. Кроме того, патологическое влияние гомоцистеина непосредственно на трофобласт выражается в индукции апоптоза и значительном снижении секреции хорионического гонадотропина [24]. Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при гипергомоцистеинемии, сопровождается десинхронизацией процессов фибринолиза и фибринообразования, вазоконстрикцией, способствует нарушению nidации плодного яйца, инвазии трофобласта и плацентации, что и обуславливает развитие акушерской патологии. Показано, что повышенный уровень гомоцистеина в ранние сроки беременности может быть предиктором преэклампсии во второй ее половине [25].

Таблица 4. Показатели функционального состояния эндотелия и уровень регуляторов ангиогенеза в первом триместре беременности в зависимости от исходов, Ме (LQ-UQ)

Показатель	Беременные женщины (n=191)				
	Беременность, осложненная субкомпенсированной ПН (n=60)	p1	Беременность, закончившаяся прерыванием в ранние сроки (n=19)	p2	Беременность, протекающая без признаков ПН (n=112)
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,01 (0,0-0,16)		0,02 (0,0-0,29)	0,092	0,01 (0,0-0,23)
Big-эндотелин, фмоль/мл	0,03 (0,01-0,07)		0,11 (0,01-0,13)	0,049	0,06 (0,01-0,09)
NO ₂ эндогенный, мкмоль/л	2,17 (0,16-3,75)		1,24 (0,08-2,41)	0,081	2,05 (0,15-4,06)
NO ₂ общий, мкмоль/л	16,57 (12,13-21,49)	0,026	15,96 (12,45-20,72)	0,032	20,7 (14,61-26,76)
NO ₃ , мкмоль/л	13,62 (10,62-18,92)	0,035	13,26 (10,19-20,09)		16,17 (11,33-23,67)
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,28 (6,38-9,07)		9,12 (6,48-10,66)	0,039	7,48 (6,47-8,33)
PIGF, пг/мл	5,28 (0,67-23,68)		0,05 (0,04-0,79)	0,001	5,21 (0,58-24,91)
VEGF, пг/мл	0,0 (0,0-0,63)		0,45 (0,05-143,4)	0,001	0,0 (0,0-0,14)
VEGF-R1, пг/мл	0,43 (0,16-1,22)	0,011	0,04 (0,01-0,18)	0,0003	1,36 (0,5-2,06)
TGF- β , пг/мл	20559,6 (14464,4-28335)		22773 (14399-32751)		24126,5 (15545-32258)
PDGF, пг/мл	7150 (5900-8620)	0,098	7252,5 (6497,5-9398,25)	0,082	6357,5 (5412,5-8187,5)
IGF-I, пг/мл	110,2 (90,76-134,16)		113,92 (87,87-141,9)		100,85 (80,81-126,45)
IGF-VP1, пг/мл	16,63 (3,15-49,03)		11,13 (3,69-18,66)		17,23 (5,54-51,5)

Примечание. p1-3 – уровень значимости различий между первой основной группой и группой сравнения, p2-3 – уровень значимости различий между второй основной группой и группой сравнения.

При анализе продукции ангиогенных факторов в зависимости от исходов установлено, что в группе с прерыванием настоящей беременности имеет место снижение уровня плацентарного фактора роста (PIGF) и растворимого рецептора к васкуло-эндотелиальному фактору роста (sVEGF-R1) на фоне повышения содержания VEGF. Ранние сроки беременности, осложнившейся впоследствии ПН, характеризовались статистически значимым снижением PIGF. Кроме того, в обеих группах наблюдалась тенденция к усилению продукции тромбоцитарного фактора роста (PDGF), которое может являться дополнительным фактором развития микроциркуляторных и гемодинамических нарушений и вносить собственный вклад в увеличение коагуляционного потенциала, что обуславливает в том числе и нарушение процессов плацентации.

Васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) является одним из важнейших факторов регуляции ангиогенеза. Он играет незаменимую роль в развитии и дифференциации сосудистой системы в эмбриогенезе. Основным источником VEGF во время беременности является трофобласт, который продуцирует ряд ангиогенных факторов роста и их рецепторов. В эндотелии больших и малых сосудов обнаружены высокоаффинные места связывания VEGF, что подтверждает гипотезу о сосудистом эндотелии как основной мишени действия данного фактора роста. Последний обладает высокой ак-

тивностью в индукции сосудистой проницаемости, что является важным для процессов имплантации и плацентации. Высокая активность VEGF в эндометрии коррелирует с активностью другого важного проангиогенного фактора – плацентарного фактора роста (PIGF), и это совместное действие оказывает регуляторное влияние на процессы васкуляризации [26]. Нормальное функционирование системы мать-плацента-плод обеспечивается определенным соотношением про- и антиангиогенных факторов. Биологическая функция VEGF и PIGF регулируется антагонистом – растворимым рецептором sVEGFR-1. Растворимая форма рецептора sVEGFR-1 является одним из основных ингибиторов ангиогенеза. Этот эндогенный белок плацентарного происхождения способен связывать проангиогенные факторы VEGF и PIGF в сыворотке крови, редуцируя их биодоступность, поэтому считается антиангиогенным фактором, играющим роль в потерях беременности [27]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что sVEGFR-1 не способствует передаче митогенного сигнала, а только предотвращает связывание VEGF с его центральным рецептором (VEGFR-2), при этом такая блокирующая функция может быть осуществлена не только трансмембранно, но и благодаря растворимой форме [28].

Ангиогенез является неотъемлемым компонентом процесса воспаления, прогрессирование и/или, напротив, инволюция которого определяет исход патологического

процесса. Тесная взаимосвязь иммунной и сосудистой систем при самопроизвольном прерывании беременности доказана в работах G. Girardi и соавт.: активация системы комплемента приводит к значительному снижению в периферическом русле концентрации VEGF с сопутствующим повышением уровня sVEGFR-1 [29]. В настоящем исследовании прерывание беременности в ранние сроки ассоциировано с выраженной дисфункцией эндотелия, которая существенно ухудшает процессы васкуляризации. В то же время существенное повышение соотношения про- и антиангиогенных факторов (VEGF/sVEGFR-1) является отражением преждевременной васкуляризации и оксидативного стресса, который способен моделировать архитектуру сосудов и экспрессию протеаз и факторов роста [30]. Преждевременное созревание ворин обуславливает сверхранний доступ материнской крови в межворсинчатое пространство, что приводит к чередованию эпизодов оксигенации/реоксигенации, связанным с патогенезом ранних потерь беременности.

В то же время в литературе отсутствуют данные, доказывающие вовлеченность PlGF в патогенез ранних выкидышей, дефицит данного фактора ассоциируется с формированием перинатальной патологии, манифестирующей во второй половине гестации. По-видимому, изолированное изменение продукции PlGF не приводит к реализации механизмов отторжения, тем не менее, сниженная продукция плацентарного фактора роста является маркером неполноценной инвазии цитотрофобласта и развития плацентарной ишемии у женщины, беременность которых прервалась в ранние сроки. Нарушение баланса стимуляторов и ингибиторов ангиогенеза, с одной стороны, может являться следствием системной эндотелиальной дисфункции, а с другой – триггером нарушений функционального состояния эндотелия. Очевидно, факторы риска развития акушерских осложнений являются взаимовлияющими и взаимообуславливающими. Общие патогенетические механизмы развития ПН и ранних репродуктивных потерь могут быть связаны с нарушением функционального состояния эндотелия, характеризующимся смещением баланса в системе вазоконстрикторы/вазодилататоры в сторону преобладания прессорных факторов, а также с оксидативным стрессом, который обуславливает нарушение регуляции ангиогенеза.

Заключение

На сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что в основе патогенеза гестационных осложнений лежат нарушения самых ранних этапов беременности, к которым относятся имплантация и плацентация. В этот период эмбрионального развития чрезвычайно

большую роль играют иммунные механизмы сохранения и успешного прогрессирования гестации [9, 31]. Выраженность патологических состояний при беременности определяется продолжительностью и степенью воздействия неблагоприятных факторов в период эмбрио- и раннего фетогенеза. В ряде случаев включение фетопротективных механизмов в ответ на действие такого рода факторов экзогенной или эндогенной природы приводит к прогрессированию гестации на фоне формирующейся перинатальной патологии (ПН), в отдельных же случаях несостоятельность механизмов регуляции определяет запуск процессов отторжения, опосредованных сосудистым компонентом. В результате проведенных исследований установлено, что патогенетические механизмы развития ПН связаны с нарушением процессов иммунного распознавания и формирования иммунологической толерантности материнской иммунной системы, нарушением элиминации эффекторных клеток, провоспалительной направленностью иммунного ответа, сопровождающейся формированием оксидативного стресса на фоне снижения активности антиоксидантной системы, нарушением функционального состояния эндотелия, повышением его адгезивности и неполноценностью процессов ангиогенеза. Прерывание беременности в ранние сроки в большей степени связано с нарушением гормональной регуляции в период плацентации, о чем свидетельствует снижение уровня плацентарных белков, и эндотелиальной дисфункцией, обуславливающих запуск необратимых событий. Нарушение процессов постимплантационного периода и плацентации сопровождается изменением содержания различных эндогенных регуляторов, потенциально способных выступать в качестве биомаркеров патологии, в связи с чем оценка развития системы «мать-плацента-плод», начиная с ранних сроков гестации, позволяет своевременно выявить патологические особенности ее формирования.■

Газиева И.А. – к.б.н., с.н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Чистякова Г.Н. – д.м.н., руководитель отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Ремизова И.И. – к.б.н., с.н.с. отделения биохимических методов ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Тарасова М.Н. – к.б.н., н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Газиева Ирина Александровна. 620028, г. Екатеринбург, ул. Ретина, 1. e-mail: uchsek@niiom.ru

Литература:

1. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А.(ред.). Ранние сроки беременности. М.: Status Praesens; 2009.
2. Садекова О.Н., Князева И.П., Яровая Е.Б. и соавт. Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений и их генетическая составляющая. Акушерство и гинекология 2012; 4/2: 21-8.
3. Ширшев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий. Екатеринбург: Уро РАН; 2009.
4. Николаева Ю.А., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Взаимосвязь пролиферативного статуса цитотрофобласта

- с уровнем хорионического гонадотропина и патологией развития плаценты. Журнал акушерства и женских болезней 2007; LVI (1): 129-40.
5. Шалина Р.И., Коновалова О.В., Нормантович Т.О., Лебедев Е.В. Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2010; 9 (4): 82-7.
 6. Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога 2012; 1: 35-2.
 7. Spencer K., Cowans N.J., Nicolaides K.H. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. Prenat Diagn 2008; 28: 7—10.
 8. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Екимов А.Н., Екимова Е.В., Володько В.Г., Понкратова Т.С. Некоторые биологические маркеры в акушерстве, перинатологии и неонатологии. Проблемы репродукции 2011; 3: 16-5.
 9. Буштырева И.О., Лаура Н.Б., Левченко М.В., Шкурят Т.П., Александрова А.А. Функциональная характеристика активности эндометрия при физиологическом и патологическом течении беременности в 1-м триместре. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2009; 8 (5): 45-8.
 10. Тришкин А.Г. Информативность определения плацентарного лактогена и свободного эстриола для диагностики хронической плацентарной недостаточности. Журнал акушерства и женских болезней 2011; XL (2): 63-7.
 11. Мурашко А.В., Магомедова Ш.М. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии. Акушерство и гинекология 2012; Спецвыпуск: 18-1.
 12. Сотникова Н.Ю. Современные иммунные аспекты беременности. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. Приложение 2008; 1: 69-4.
 13. Останян А.А., Кустов С.М., Тыринова Т.В. и др. Показатели иммунитета беременных в раннем прогнозе развития фетоплацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология 2010; 1: 33-8.
 14. Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Панова И.А., Веденеева М.В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода. Иваново; 2009.
 15. Верясов В.Н., Ванько Л.В., Сухих Г.Т. Роль Т-регуляторных клеток при беременности. Акушерство и гинекология 2010; 1: 6-11.
 16. Сельков С.А., Зайнулина М.С., Чугунова А.А. и соавт. Клинико-иммунологическое обоснование использования иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении антифосфолипидного синдрома при беременности. Журнал акушерства и женских болезней 2012; LXI (2): 5-11.
 17. Сотникова Н.Ю. (ред.). Иммунологическая загадка беременности. Иваново: Издательство МИК; 2005.
 18. Ткаченко Б.И. (ред.). Физиологические основы здоровья человека. Санкт-Петербург-Архангельск: Издательский центр Северного государственного медицинского университета; 2001.
 19. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Иванова И.В. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2011; 10 (6): 26-1.
 20. Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. Иммунология 2007; 4: 249-3.
 21. Сонова М.М., Антонова С.О., Тухонова К.С. Клиническое значение растворимой формы молекулы межклеточной адгезии в развитии и прогрессировании наружно-генитального эндометриоза. Российский вестник акушера-гинеколога 2012; 1: 31-4.
 22. Эльжорукаева Ж.А. Роль эндотелина и оксида при физиологической беременности и при привычном выкидыше. Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя»; 2011, 27-30 сентября; Москва, Россия: 244-5.
 23. Романова В.В., Горшинова В.К., Шмаков Р.Г., Шифман Е.М. Роль системного апоноз в развитии преэклампсии. Акушерство и гинекология 2012; 4/2: 4-9.
 24. Ретина М.А., Сумская Г.Ф., Лапина Е.Н. Наследственные нарушения системы гемостаза и беременность: методические рекомендации под ред. Э.К. Айламазяна. СПб.: ООО «Издательство Н-Л»; 2008.
 25. Kajdy A., Niemiec T. Homocysteine metabolism disorders as a potential predictor of preeclampsia. Ginekol. Pol. 2008; 79 (11): 775-9.
 26. Catarino C., Rebelo I., Belo L. et al. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy. Growth Factors 2009; 27(6): 345-1.
 27. Plaiser M., Dennert I., Rost E. et al. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. Human Reprod 2009; 24(1): 185-7.
 28. Дубровина С.О., Линде В.А., Маклюк А.М., Гимбут В.С. Ангиогенез при имплантации. Проблемы репродукции 2011; 5: 38-1.
 29. Girardi G., Yarin D., Thurman J.M. et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. J Exp Med 2006; 203: 2165-5.
 30. Plaisier M., Rodrigues S., Willems F. et al. Different degrees of vascularisation and their relation to the expression of VEGF, PlGF, angiopoietins and their receptors in first-trimester decidua. Fertil Steril 2007; 88: 176-7.
 31. Петросян Л.А. Иммунологические аспекты привычной потери беременности. Проблемы репродукции 2008; 2: 62-67.