

## Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать – плод»

**Ю.В. Тезиков** - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, кафедра детских инфекций ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрова» **И.С. Липатов** - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрова» **Г. В. Санталова** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрова» **Г.Р. Валеева** – врач педиатр ММУ ГКБ №2 им. Н.А. Семашко, г. Самара **Н.М. Дремлюга** – врач педиатр ММУ ГКБ №2 им. Н.А. Семашко, г. Самара **И.В. Козлова** – врач педиатр ММУ ГКБ №2 им. Н.А. Семашко, г. Самара

### Applied aspects immunological tolerances in system «mother - a fruit».

Tezikov U.V., Lipatov I. S., Santalova G.V., Valeeva G. R., Dremluga N. M., Kozlova I. V.

#### Резюме

В данной обзорной статье проведен анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвященных практическому применению достижений, полученных в результате научной разработки проблемы иммунологической толерантности в системе «мать – плод». В обобщенной форме представлены механизмы иммунобиологического надзора и его нарушений в период гестации. Показаны недостатки, преимущества и перспективы различных методов терапевтической коррекции иммуноконфликтной беременности.

**Ключевые слова:** беременность, иммунологическая толерантность, иммунокоррекция.

#### Resume

In the given review the analysis of publications of the domestic and foreign authors devoted to practical application of achievements, received as a result of scientific working out of a problem immunological tolerances in system «mother - a fruit» is carried out. In the generalised form mechanisms immunobiological supervision and its infringements are presented. Lacks, advantages and prospects of various methods of therapeutic correction are shown pregnancy of the immunological conflict.

**Key words:** pregnancy, immunology tolerance, immunology correction.

#### Введение

Проблема иммунологической толерантности с практической точки зрения является одной из ведущих проблем медицины, так как напрямую связана с онкологией, инфекционными заболеваниями и септическими процессами, аутоиммунными заболеваниями и трансплантологией, осложненным течением беременности и постнатальным развитием в связи с общностью механизмов, лежащих в их основе [1]. С позиции теории, именно после открытия толерантности (первое описание данного явления принадлежит Уэллсу и Осборну, 1911г., официальная дата открытия 1953 г., когда Биллингем с соавторами сообщил об индукции толерантности у новорожденных к антигенам, с которыми организм реагировал антенатально) иммунология приобрела лицо самостоятельной мелико-биологической науки со своими методами исследования, со своим морфологическим субстратом (лимфоидная ткань), специфическими законами, проблемами и многообразными практическими приложениями [2,3].

Следует упомянуть об особой форме успешной «трансплантации», осуществляемой самой природой.

Имеется в виду плод, развивающийся в организме беременной женщины. Зародыш представляет собой гетерозиготный организм, включающий как гены матери, так и гены отца. По этой причине плодное яйцо, являющееся по существу аллотрансплантантом, а точнее полуаллотрансплантантом, в соответствии с общими иммунологическими законами подлежит отторжению. Однако, никакого иммунологического конфликта не происходит, и в условиях нормы беременность длится отведенное ей время – 280 дней. До сегодняшнего дня мы не имеем исчерпывающего ответа на вопрос: почему организм не отторгает собственные органы, и как популяция лимфоцитов обучается не реагировать иммунным ответом на свои и некоторые «чужие» антигены [4]?

В процессе развития беременности между организмом матери и плода формируются сложные иммунологические взаимоотношения, основанные на принципе прямой и обратной связи, что обеспечивает правильное, гармоничное развитие плода и препятствует отторжению плода как свосбразного аллотрансплантанта [5,6,37].

Важнейшим фактором защиты плода является иммунологическая толерантность материнского организма к антигенам плода, обусловленная различными механизмами.

Эволюционно сформированная в процессе вынашивания беременности иммунная активность у матери направлена на сохранение и развитие до определен-

Ответственный за ведение переписки -

Липатов Игорь Станиславович,

443082, г. Самара, пр. К. Маркса д. 39 кв. 305

тел. сот 8 927 262- 92- 70

uga.75@inbox.ru

ного времени физиологического аутотрансплантата, которым является плод [6]. В тоже время благодаря ее формированию у плода в период эмбрио- и фетогенеза, в постнатальном развитии отсутствует иммунная реакция к собственным органам и тканям, а также к ряду экзогенных антигенов (микробного и др. происхождения) [7,8,9]. С другой стороны, полная иммунологическая толерантность у матери к плодовым антигенам, ведущая к снижению или отсутствию выработки блокирующих факторов во время беременности, приводит к развитию изоиммунологической несовместимости и соответственно к таким серьезным осложнениям как «синдром потери плода», тяжелый гестоз, декомпенсированная плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, HELLP – синдром, истинное перенашивание беременности; у плода вследствие глубокой ареактивности могут формироваться пороки развития, значительно возрастает вероятность реализации внутриутробного инфицирования, иммунные факторы матери могут вызвать повреждение тканей и органов плода, в постнатальном периоде у новорожденного снижены адаптационные возможности, устойчивость к инфекционной патологии [1,5,6,10].

При недостаточной иммунологической толерантности у беременной развивается гиперреактивность, приводящая к иммунопатологическим процессам (образование различных индуцированных цитотоксических антител – антиэндотелиальных, антитромбоцитарных, антилейкоцитарных, антифосфолипидных; развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), иммунное воспаление в тканях, в т.ч. в сосудистой стенке; у плода развиваются иммунопатологические реакции, обозначаемые как реакции трансплантата против хозяина, накопление цитотоксических антител, иммунных комплексов также приводит к формированию синдрома системного воспалительного ответа, повреждению органов и тканей [10]. Неоднозначность ситуации можно продемонстрировать и на конкретных, хорошо в настоящее время известных и доказанных примерах: иммунологическая ареактивность при несовместимости по эритроцитарным антигенам (Rh-фактор, АВ0 и др.) блокирует развитие изосерологической несовместимости и ее следствие – эритробластоз у плода и гемолитическая болезнь новорожденного; в то же время развитие иммунологической толерантности по антигенам комплекса гистосовместимости (HLA системы) имеет отрицательные последствия (преэклампсия, СЗРП, невынашивание беременности и др.) [10,11,12,38].

Исходя из этого, можно сделать заключение, что иммунологические отношения между организмом матери и плода достаточно сложны и роль толерантности во время беременности не следует оценивать однозначно, так как она имеет свои особенности по механизмам развития и влиянию на постоянное сохранение равновесия в единой функциональной системе («мать-плацента-плод»), где системообразующим фактором является оптимальное развитие зародыша.

Иммунологические отношения между матерью и

плодом при неинbredности популяции следует рассматривать в следующих аспектах: эффекты, вызываемые антигенами матери у плода; влияние антигенов плода на организм матери. Данные изменения не подчиняются законам трансплантационного иммунитета и могут носить как физиологический, так и патологический характер.

## **Нарушение иммунологической реактивности матери**

Иммунологические изменения в организме матери при беременности связаны со специфическими и неспецифическими факторами, вызывающими иммуносупрессию. Первая группа факторов, включающая плодовые антигены отцовского происхождения, воздействующие на иммунокомпетентные клетки, блокирующие антитела, стадийспецифические антитела к стадийспецифическим плодовым антигенам, имеет прямое отношение к гестационной толерантности. Вторая группа представлена рядом веществ, дающих неспецифический супрессорный эффект. Эту группу, включающую гормоны, интерлейкины, «белки зоны беременности», гликопротеиды плаценты, эмбриональные белки, лишь условно можно отнести к факторам, поддерживающим иммунологическую толерантность при беременности [2,7,8,13,37].

Антигены отцовского происхождения, представленные на клетках трофобласта, а так же поступающие в организм матери с лейкоцитами и тромбоцитами, являются источником стимуляции иммунологической системы матери, хотя фетальная часть плаценты содержит относительно мало антигенов гистосовместимости. Реакция отторжения (ГЗТ) не происходит вследствие ряда причин, в частности частичного подавления иммунитета [2,4,5,13].

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов при физиологическом течении беременности снижается незначительно, но соотношение между субпопуляциями меняется существенно: количество CD4 лимфоцитов уменьшается, CD8 лимфоцитов увеличивается, возрастает содержание Т<sub>H</sub>-клеток. Особенно высока численность CD8 лимфоцитов в регионарных по отношению к матке лимфоузлах, в то время как отдельные лимфоузлы и тимус подвергаются гипоплазии (акушерам-гинекологам, патологоанатомам известны случаи, когда при летальных исходах от тяжелой акушерской патологии у беременных, родильниц наблюдается значительное увеличение вилочковой железы) [2,7,10,14]. Следовательно, имеет место Т-клеточная толерантность, которая связана с блокирующим действием антигенов плода, и супрессорная толерантность [8,9]. Клинически подавление реакций клеточного иммунитета (относительный иммунодефицит) проявляется высокой чувствительностью беременных к бактериальным и особенно к вирусным инфекциям (грипп, гепатит и др.), а также увеличением срока жизни кожного трансплантата у беременных женщин в 5 раз (до 50 дней) по сравнению с небеременными [9,10].

Супрессорную роль также играют обнаруживаемые в плазме беременных блокирующие антитела (фракция IgG), специфически направленные против антигенов HLA-D/DR (второй класс главного комплекса гисто-

совместимости) и подавляющие цитотоксический ответ материнских лимфоцитов на клетки трофобласта, путем блокирования комплексного антигена мембран клеток трофобласта (TA2, белок-носитель TA1). Наличие блокирующих антител предполагает гистосовместимость матери и плода, что, таким образом, является фактором, благоприятствующим нормальному течению беременности. Хорошо известен факт высокой частоты гестоза в форме преэклампсии при совместимости матери и плода по HLA-антигенам [2,4,7,13,39].

Среди антител, закономерно синтезируемых матерью при физиологической беременности, особая роль принадлежит стадий специфическим антителам к стадий специфическим антигенам, которые выполняют функцию регуляторов органогенеза у плода. Нарушение иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом может быть причиной высокой частоты поражения одноименных органов матери и плода, в частности пороков сердца плода при наличии органоспецифических аутоантител матери с ревматическими поражениями сердца. Это явление (описанное достаточно давно) объясняется в настоящее время нарушениями идиотипантиидиотипических взаимодействий (влиянием антиидиотипических антител) [2,7,8].

Что касается неспецифических супрессорных эффектов у беременных, то следует отметить, что наряду с известным схожим влиянием гормонов и простагландинов как во время, так и вне беременности, в период гестации появляются эмбриотрофобластспецифические белки и гликопротеины ( $\alpha$ -ФП и  $\beta$ 1-трофобластический гликопротеин), а также повышается концентрация  $\beta$ 2-микроглобулина, встречающегося так же при патологии почек, ревматоидном артрите, злокачественных новообразованиях [4,5].

Данные факторы вызывают неспецифическую иммуносупрессию через Т-клеточное звено, связывание материнских эстрогенов, стимулируют выработку блокирующих факторов. Они напрямую связаны с ролью плаценты в реализации иммунологических взаимоотношений в системе «мать-плод», переоценить исключительное значение которой для поддержания иммунологического равновесия сложно. Наряду выше изложенным, следует отметить и важность механического барьера, создаваемого почти непрерывным слоем фибриноида, содержащего продукты секреции и разрушения цитотрофобласта, сналопротеины, производные нейраминной кислоты, глобулины материнского и плодового происхождения. Нельзя не учитывать и роль физиологической инвазии трофобласта в децидуальный и миометриальный участки спиральных артерий матки, что, по-видимому, наряду с сохранением адекватного кровообращения, позитивно влияет и на иммунологическое равновесие [2,8,10].

Прогестерон, эстрогены, хорионический гонадотропин, соматотропин, плацентарный лактоген, глюкокортикоиды – вызывают инволюцию тимуса и периферических лимфоузлов, блокируют экспрессию HLA-антигенов на клетках трофобласта, стимулируют активность CD8 лимфоцитов, активируют фагоцитарную

активность макрофагов, влияют на процессы миграции и кооперации клеток [2,6,12,40].

В момент взаимодействия прогестерона с рецепторами Т-клеток CD8 лимфоциты продуцируют PIBF (прогестерон–индуцированный блокирующий фактор), который воздействуя на естественные киллерные клетки (NK) направляет иммунный ответ матери на эмбрион в сторону менее активных NK клеток – больших гранулярных лимфоцитов, несущих маркеры CD56+CD16- [15,41,42]. При наличии этих клеток иммунный ответ матери реализуется через Т-хелперы II (ThII) типа, которые продуцируют регуляторные цитокины (интерлейкины – ИЛ) ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13. При низком содержании прогестерона или поражении рецепторов прогестерона будет мало PIBF. В этом случае иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону лимфокинактивированных киллеров (LAK), несущих маркеры CD56+CD16+, и в сторону более активного звена через Т-хелперы I (ThI) типа с продукцией в основном провоспалительных цитокинов (интерферон- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6) [15,16,17,38,43]. Провоспалительные цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование [15,17,18,44]. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и в конечном итоге – выкидыш в I триместре. При сохранении беременности в дальнейшем формируется первичная плацентарная недостаточность. Кроме того, есть данные что эндогенный прогестерон, стимулирует местно продукцию протеинов, связывающих NK клетки, вызывая апоптоз. Регуляция апоптоза осуществляется за счет Fas/FasI взаимодействия [15,19, 20, 45,46].

Во время беременности сохраняются все формы иммунологического реагирования: иммунитет, толерантность, гиперчувствительность, идиотипантиидиотипическое взаимодействие, сбалансированные в динамике гестации. Плоду, как самостоятельно развивающемуся организму, принадлежит в этом активная роль. Роль плода в поддержании иммунологического баланса усложняется по мере антигенной дифференцировки тканей и формирования собственной иммунокомпетентной ткани. Данные изменения начинаются с 4–5 недели беременности и заканчиваются с морфологической точки зрения к 16-ой неделе. Окончательное иммунологическое созревание происходит уже в постнатальном периоде, однако, способность плода к реакциям клеточного иммунитета в третьем триместре беременности, а также морфологические изменения в плаценте к концу внутриутробного периода свидетельствуют об активном участии иммунологических механизмов плода в акте своевременных родов [10, 14].

### **Иммунопатогенетические аспекты формирования гестационных осложнений**

Большую роль в иммунной защите плода играет плацента. Наличие трофобластического, а затем и пла-

центарного барьеров, разделяющих организм матери и плода, обуславливает выраженные защитные функции. Установлено, что трофобласт резистентен к иммунному отторжению. Кроме того, трофобласт со всех сторон окружен слоем аморфного фибриноидного вещества, состоящего из мукополисахаридов, который надежно защищает плод от иммунологической агрессии организма матери [9,20].

Плацента является селективным фильтром для антигенов, антител, клеток, что обеспечивает необходимую антигенную стимуляцию матери, формирование механизмов взаимной толерантности матери и плода, а также пассивный иммунитет плода (Ig G) со второго триместра беременности. IgM и IgE через неповрежденную плаценту не проходят [3,4,6]. Проникновение материнских лимфоидных клеток к плоду в небольшом количестве, с одной стороны, способствует иммунологической защите плода и новорожденного при вирусной инфекции, с другой стороны, усиление транспорта лимфоцитов и лейкоцитов при нарушении плацентарного барьера может вызвать повреждение плода (реакция «трансплантат против хозяина»), а у матери стимулировать продукцию антилимфоцитарных и антилейкоцитарных антител (АЛАТ) с последующим цитотоксическим действием на клетки плода и аплазию лимфоидной ткани [2,7]. В настоящее время не изучен данный механизм перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции.

Нарушение нормальных иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом с позиции современных иммунопатологических, иммуноаллергических теорий развития акушерской патологии приводит к таким серьезным осложнениям, как тяжелые формы гестоза, тромбгеморрагический синдром, антифосфолипидный синдром, HELLP-синдром, невынашивание, включая спонтанные аборт, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, нарушение внутриутробного развития плода, в т.ч. пороки развития плода, гемолитическая болезнь плода и новорожденного, неонатальная тромбоцитопеническая пурпура, некоторые формы иммунодефицитных состояний у новорожденных и др. [21,47,48,49].

Иммунологические нарушения, лежащие в основе гестоза, в настоящее время пересмотрены и существенно уточнены. Полученные результаты свидетельствуют о том, что процессы, происходящие в сосудистой стенке при гестозе, имеют характер иммунного воспаления, и что на уровне микроциркуляторного русла через эндотелиоциты и тромбоциты происходит «стыковка» двух важнейших для гестоза патогенетических процессов – инициация воспаления тесно сочетается с инициацией гемокоагуляции [12, 22,49,50,51,52].

Поражение печени и почек при гестозе связано, в том числе, с наличием антигенов, общих с антигенами трофобласта. А нарушения в центральной нервной системе обусловлены, наряду с другими факторами, повреждением гематоэнцефалического барьера антителами к структурам мозга, антифосфолипидными и антиэндотелиальными антителами [2,18,22, 49,52,53].

Несмотря на достижения в области изучения иммунопатологических процессов при гестозе, все же их последовательность в патогенезе четко не представлена [2,7,9,54,55]. По-видимому, поздний гестоз является гетерогенной группой и патогенез отдельных форм различен. Нарушение местного иммунитета кишечного барьера при беременности может способствовать попаданию микробов и их токсинов в кровоток матери с развитием реактивных изменений в эндотелии сосудов и плаценте [8,9,10].

Не менее важно и значение повреждающих факторов для другой акушерской патологии. Так сенсибилизация матери лейкоцитарными и тромбоцитарными антигенами, встречающаяся от 5 до 10% в популяции, приводит к образованию специфических антител. Имеется точка зрения, что иммунологический конфликт, обусловленный несовместимостью по аллоантигенам лейкоцитов, может быть причиной самопроизвольных абортов. АЛАТ не только вызывают у плода изомимунную нейтропению различной степени тяжести, приводящую к иммунологической недостаточности, но и участвуют в возникновении пороков развития [2,8,9].

Антитромбоцитарные антитела (АТАТ) свидетельствуют о высокой степени аллосенсибилизации, часто сочетающейся с тяжелой патологией беременности, самопроизвольными выкидышами, мертворождением. Поступление АТАТ к плоду может привести к неонатальной тромбоцитопенической пурпуре, которая развивается на фоне нормального содержания мегакариоцитов, и внутричерепным кровоизлияниями [10].

В развитии акушерской патологии в последние годы значительная роль отводится цитотоксическому действию антифосфолипидных антител («антифосфолипидному синдрому») [18,22].

Из выше сказанного логично вытекает, что аутоиммунные процессы у матери, иммунодепрессивная терапия, предшествующая беременности, а также любые воздействия, изменяющие иммунологическую реактивность женщин непосредственно перед наступлением беременности, могут нарушить формирование сложных механизмов обеспечения иммунологического гомеостаза в системе «мать – плацента – плод» и стать причиной тяжелой патологии.

## Методы иммунокоррекции

Какие же превентивные и лечебные методы иммунокоррекции имеются в арсенале акушер-гинекологов, апробируются в акушерской клинике и эксперименте?

1. Широкое применение получили малые дозы декстранов (оксигликолизированного крахмала, реополиглобина, полиглобина и др.) по 50–100 мл (0,5–1 мл/кг) внутривенно с интервалом 3–5 дней 4–6 раз. Полисахариды плазмозамещающих растворов адсорбируются на цитоплазматической мембране клеток и временно экранируют поверхностные антигенные детерминанты, предупреждая тем самым реакцию антиген-антитело [23,24,25].

2. Профилактическая подсадка кожного лоскута – в настоящее время имеет больше историческое значение. Однако результат у 136 женщин с высоким риском развития гестоза

показал, что течение беременности и родов было более благоприятным по сравнению с контролем [23].

3. Можно выделить группу методов иммуномодуляции, связанных с инфузией крови супруга или донора и ее компонентов: эритроцитарной массы, введение лейкоцитов, нативных или предварительно замороженных или облученных лимфоцитов (показан хороший эффект от введения мононуклеаров от нескольких доноров), инъекции В-лимфоцитов, пассивное введение антител против HLA – галотипа отца [23,26,27,28].

Механизм действия данных методик следует связывать с неспецифическим иммунокорректирующим воздействием, обеспечивающим нормализацию иммунного гомеостаза независимо от причин, вызвавших его нарушения. Оно заключается в повышении общего количества Т-лимфоцитов, CD8 лимфоцитов и их функциональной активности, увеличении количества блокирующих факторов, нормализации содержания лимфокинов и интерлейкинов, способствующих клеточному росту фетоплацентарного комплекса [29].

Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин из группы повышенного риска по гестозу, которым в динамике гестации вводились лейкоциты и мононуклеары супруга (по разным причинам – привычное невынашивание, самопроизвольное прерывание беременности, изосерологическая несовместимость) показал достоверное снижение частоты тяжелых форм гестоза и его осложнений, причинной патологии (т.е. заболеваний, которые явились показанием для использования данных методов лечения) по сравнению с группами контроля [26,28].

4. Гемосорбция (селективная и другие её варианты), энтеросорбция. Одним из механизмов иммунокорректирующего действия данных терапевтических методов является снижение медиаторов иммунитета и эндогенной интоксикации, создается своеобразный иммунорегуляторный стресс, способствующий нормализации функционирования иммунной системы [26].

5. Другие средства с иммунокорректирующими эффектами, использование которых возможно и достаточно эффективно у беременных: гепарин и низкомолекулярные гепарины (подавляют антителообразование, цитотоксические реакции, активность комплементзависимых лимфоцитотоксических антител); спленин (активирует Т-лимфоциты, обладает иммуностимулирующим эффектом); селезеночный перфузат, лазеротерапия, лечение видимым инфракрасным поляризованным светом (обладают умеренным иммуномодулирующим эффектом); гормональное лечение, используемое у беременных (прогестерон и его аналоги, ХГТ) – способствует индукции трофобластом иммуносупрессивных субстанций [23,27,30,31,32,34,55].

Следует отметить, что, несмотря на высокую частоту при осложненном течении беременности иммуноконфликта, в акушерской практике не разработаны принципы иммунокорректирующей терапии и мало используются средства с целью иммунокоррекции. Исключением служит использование спленина, лимфоцитов мужа, анти-Д-глобулина и ряд других методик при иммуноконфликтом генезе невынашивания беременности, изосерологи-

ческой несовместимости между матерью и плодом по эритроцитарным антигенам [23].

Однако, уже известны иммунокорректирующие свойства ряда препаратов, использование которых возможно, а порой необходимо при беременности. Примером могут служить блокаторы кальциевых каналов (препараты типа нифедипина, коринфара), поскольку трансмембранный транспорт кальция является одним из ключевых процессов, обеспечивающих пролиферативный ответ лимфоцитов, продукцию ИЛ-2, экспрессию рецепторов для ИЛ-2, цитотоксическую активность лимфоцитов [27]. Доказано влияние на иммунную систему ацетилсалициловой кислоты, трентала, виферона (рекомбинантный  $\alpha 2$ -интерферон, ассоциированный с антиоксидантами) и ряда других препаратов. Эти лекарственные препараты влияют как на основные патогенетические механизмы, так и на нарушение иммунорегуляции [23,27].

Имеются данные о практическом использовании нейрпептидов в акушерско-гинекологической практике. Тактика лечебного применения регуляторных пептидов должна учитывать их избирательное влияние лишь относительно малых доз и наличие «отставленных» эффектов. Деларгин – регуляторный пептид, являющийся синтетическим аналогом лейзнкефалинов и обладающий центральным (при больших дозах) и периферическим влиянием и оказывающий свое действие за счет связывания со специфическими опиатными рецепторами  $\mu$ - и  $\Delta$ -типа, которые обнаружены в различных структурах организма (эпителии, эндотелии, клетках APUD – системы желудочно-кишечного тракта, эндометрии, надпочечниках, яичниках, плаценте, макрофагах, лимфоцитах, нейтрофилах, тромбоцитах). Деларгин является высокоактивным эндогенным регулятором, который влияет на иммунокомпетентные клетки и продукцию ИЛ, факторов роста, усиливает рост сосудов микроциркуляторного русла, оказывает регенераторное действие, увеличивает минутный и ударный объемы сердца, снижает частоту сердечных сокращений, общее периферическое сопротивление сосудов, оказывает симпатолитический, гипотензивный, противоншемический эффекты, обладает антиканцерогенным, антиноцицептивным действиями. ингибирует перекисное окисление в тканях, усиливает хемотаксис, фагоцитарную и секреторную активность макрофагов, регулирует Т- и В-клеточную активность в зависимости от состояния иммунной системы. Он опосредует процессы накопления и сохранения энергии, то есть участвует в глубинных механизмах поддержания гомеостаза [34,35,36].

В заключении хотелось бы отметить, что широкое практическое использование накопленных знаний об иммунологической толерантности, а в более широком смысле – иммунобиологическом надзоре, его нарушениях и способах терапевтической коррекции во время беременности не за горами. Примером может служить гинекологическая эндокринология, в которой в последние годы сделан существенный прорыв, хотя медицинские работники также с опаской смотрели на гормональную терапию, как и сегодня на иммунокоррекцию. ■

## Литература:

1. Дранник Г. Н. Клиническа иммунологи и алергологи .Одесса: Астро Принт; 1999.
2. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунологи беременность. М: Медицина; 2003.
3. Рабсон А., Ройт А., Делвиц П. Основы медицинской иммунологии. М: Мир; 2006.
4. Лалор Г., Фишер Т., Адельман Д. Клиническа иммунологи и алергологи . М: Практика; 2007.
5. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунологи . М: Мир; 2000.
6. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунологи . М: Медицина; 2002.
7. Сидельникова В. М., Кирющенко П. А. Гемостаз и беременность. М: Триада-Х; 2004.
8. Прокофьев В. Ф. Современные взгляды на иммунологию гестационного процесса. Иммунологи . 2003; 2: 31-7.
9. Галков В. М., Галкова Н. В., Агломова Т. М. Иммунологический парадокс – беременность. Альтернативная медицина. 2006; 2: 23-6.
10. Демина Т. Н., Майлн Э. А., Гюльмамедова И. Д., Гюльмамедова В. А. Современные взгляды на иммунологию гестационного процесса. Репродуктивное здоровье женщины. 2003; 13: 43-8.
11. Сидельникова В. М. Привычка потер беременности. М: Триада-Х; 2000.
12. Ушакова Г. А., Рец Ю. В. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать – плацента – плод при гестозе различной степени тяжести. Акушерство и гинекология . 2008; 4: 11-6.
13. Овсянникова Т. В., Сидорова И. С., Данилова О. С. Современный взгляд на иммунологические аспекты невынашивания беременности. Гинекология . 2004; 6: 22-7.
14. Милованов А. П. Патология системы мать – плацента – плод. М: Медицина; 1999.
15. Сидельникова Н. М. Неполная лютеиновая фаза (НЛФ) – тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности. Гинекология . 2002; 4: 34-7.
16. Абаева И. Ш., Баймурадова С. М., Бицадзе В. О. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе синдрома потери плода. Материалы IV Съезда акушеров – гинекологов; 2008 30 сент бр – 2 окт бр ; Москва, Россия .
17. Белоκριцка Т. Е., Витковский Ю. А. Цитокины в системе мать – плод при синдроме задержки развития плода. Акушерство и гинекология . 2004; 5: 15-7.
18. Запертова Е. Ю. Роль регуляторов цитокинов и интегрин в генезе привычного невынашивания беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
19. Владимирская Е. Б. Апоптоз и его роль в регуляции клеточного равновесия. Клиническа лабораторна диагностика. 2002; 11: 25-32.
20. Талаев В. Ю., Бабайкина О. Н., Ломунова М. А. Влияние цито- и синтиотиотрофобласта плаценты человека на апоптоз лимфоцитов. Иммунологи . 2005; 3: 132-8.
21. Рапильбекова Г. К., Мамедалиева Н. М., Израилова М. З. Составные системы гомеостаза у пациенток с синдромом потери плода при тромбофилии в динамике беременности. Акушерство и гинекология . 2008; 2: 16-3.
22. Макацари А. Д. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М: Триада-Х; 2005.
23. Лоуренс Д. Р. Клиническа фармакология. М: Геотар – Мед; 2002.
24. Ветров В. В. Синдром эндогенной интоксикации в акушерско – гинекологической практике. Эфферентная терапия . 2001; 1 (7): 5-9.
25. Симбирцев А. С. Справочник по иммунотерапии. С-Пб: Диалог; 2002.
26. Ветров В. В., Барышев Б. А. Эфферентная терапия и аутодонорство в гинекологии. С-Пб: Фолиант; 2006.
27. Кулаков В. И., Серов В. Н., Барашнев Ю. И. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практикующих врачей. М: Литтера. 2005.
28. Кирющенко П. А., Белоусов Д. М., Алексеева М. С. Принципы подготовки к беременности женщин с синдромом привычной потери беременности в I триместре. Репродуктивное здоровье женщины. 2005; 3: 14.
29. Грищенко О. В., Лахно И. В., Зеленин Ю. В. Проблемы современной фармакотерапии фетоплацентарной недостаточности. Провизор. 2001; 16: 15.
30. Акинъшина С. В., Баймурадова С. М., Бицадзе В. М., Макацари А. Д., Хизроева Д. Х. Применение низкомолекулярного гепарина при тромбофилических состояниях в акушерской практике. Русский медицинский журнал. 2005; 17 (3): 1130-39.
31. Сидельникова В. М., Кирющенко П. А., Ходжаев З. С., Слукина Т. В. Патогенетическое обоснование использования курантила в акушерстве. Акушерство и гинекология . 1999; 5: 42-9.
32. Радзинский В. Е., Запертова Е. Ю., Миронов А. В. Прогнозы лечения невынашивания беременности в первом триместре прогестагенами. Гинекология . 2006; 8: 4-9.
33. Боголюбов В. М. Техника и методика физиотерапевтических процедур: Справочник. Тверь: Губернская медицина. 2002.
34. Ашмарин И. П. Перспективы практического применения и некоторых фундаментальных исследований малых доз регуляторов торных пептидов. Вопросы медицинской химии. 1984; 3: 2-7.
35. Александрова С. Н., Носов Е. Л., Виноградов В. А., Титов Н. И. Влияние синтетического аналога эндогенных опиоидных пептидов далагина на естественную клеточную цитотоксичность лимфоцитов человека. Бюл. экспер. биол. и мед. 1988; 4 (105): 442-5.
36. Панькова Т. Д., Тимошин С. С. Доказательства реализации стимулирующего эффекта далагина на процесс клеточного деления через опиатные рецепторы. Бюл. экспер. биол. и мед. 1990; 7 (110): 96-8.
37. Ronin-Walknowska E, Sipak-Szmigiel O. Immunological aspects of premature termination of pregnancies. Med. Wieku Rozwoj. 2003; 7 (Suppl 1): 65-78.
38. Bainbridge D., Blis S., Le Bouetteiller P. HLA-G remains a mystery. Trends Immunol. 2001; 32 (2): 548-52.
39. Fuzzi B., Rizzo R., Cristoli L. HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. Eur. J. Immunol. 2002; 32 (2): 311-5.
40. Croy V. A., Ashkar A. A., Mhas K. Can murine uterine natural killer cells give insights into the pathogenesis of preeclampsia? J. Soc. Gynecol. Investigation. 2001; 7 (1): 12-20.
41. Croy A., Chantakru S., Esadeg S. Decidual natural killer cells: key regulators of placental development (a review). J. Reprod. Immun. 2002; 57 (1-2): 151-5.
42. Kruse C., Varming K., Christiansen O. B. Prospective serial investigations of invitro lymphocyte cytokine production, CD56 expression and proliferative response to microbial antigens in women with recurrent miscarriage. Human reproduction. 2003; 18 (11): 2465-72.

43. Ashkar D. A., di Santo J. P., Croy B. A. Interfered gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy. *J. Exp. Med.* 2000; 192 (2): 259-70.
44. Robertson S. A., Mau V. T., Hudson S. N. Cytokine leukocyte network and the establishment of pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997; 37 (6): 438-43.
45. Aschkenazi S., Straszewski S., Verwer K. M. Differential regulation and function of Fas/Fas ligand system in human trophoblast cells. *Biol. Reprod.* 2002; 66: 1853-61.
46. Halperin R., Peller S., Rotschild M. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Gyn. Obstet. Invest.* 2000; 50: 84-7.
47. Avivi I., Lanir N., Hoffman R., Brenner B. Hyperhomocysteinemia is common in patients with antiphospholipid syndrome and may contribute to expression of major thrombotic events. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2002; 13 (2): 169-72.
48. Berman J., Girardi G., Salmon J.E. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Immunol.* 2005; 174 (1): 485-90.
49. Spaanderman M. E., Ekhart T. H., Van Eyck J. Latent hemodynamic abnormalities in symptom-free women with a history of preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2000; 182 (Pt 1): 101-7.
50. Hill J. A., Choi B. C. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. *J. Reprod. and Fert. Suppl.* 2000; 55: 91-7.
51. Farquharson R. G., Quenby S., Greaves M. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: A Randomized, Controlled Trial of Treatment. *Obstet. Gynecol.* 2002; 100: 408-13.
52. Miesbach W., Scharrer I. The antiphospholipid syndrome. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2004; 129 (47): 2547-52.
53. Gallus A.S. Management options for thrombophilias. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005; 31 (1): 118-26.
54. Jilma B., Kamath S., Lip G. Y.H. Antithrombotic therapy in special circumstances. *BMJ.* 2003; 326: 37-40.
55. Robillar P. Y., Dekker G. A., Hulsev T. C. Evolutionary adaptation to preeclampsia/eclampsia polyandry. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002; 47 (2): 104-11