

© Кириченко Л.М.

УДК: 116.01–03.68:02-33

Кириченко Л.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ВПЛИВ ГУМОРАЛЬНИХ ТА КЛІТИННИХ ФАКТОРІВ ІМУННОГО ЗАХИСТУ НА РОЗВИТОК ПЛАЦЕНТИ ПРИ ГЕСТОЗАХ

Резюме. Однією з найбільш важких форм патології вагітності, пов'язаної з порушенням регуляторних механізмів є гестоз, який проявляється поліорганною функціональною недостатністю, розвитком гіпертензії та набряків після 20 тижнів вагітності. Захворюваність на гестоз коливається в різних країнах від 2 до 14% всіх випадків вагітностей. Він залишається однією з основних причин материнської смертності і складає в її структурі 25%. Найчастіше гестоз розвивається у жінок з соматичними захворюваннями, а також при першій вагітності та у вагітних віком старше 30 років. Передчасні пологи при цій патології спостерігаються в 25-41%, частота оперативного втручання складає 40%. В статті проаналізовано роль факторів імунного захисту на формування плаценти при патологічному перебігу вагітності

Ключові слова: плацента, імунологічні механізми, гуморальні та клітинні фактори, гестоз.

Вступ

Не дивлячись на багаточисельні дослідження останніх десятиліть, і досі не існує чітких уявлень про етіологію і патогенез цього захворювання, в достатній мірі не вивчені механізми імунологічного контролю інвазії трофобласта в стінку матки, та створення імунологічної толерантності в системі мати - плід та фактори, дія яких може призвести до патології вагітності.

Мета дослідження: на основі сучасних даних літератури оцінити роль імунологічних механізмів в формуванні плаценти при гестозі.

Разом з тим, й досі не проаналізовані імунологічні механізми функціонування клітин імунної системи, ендотеліальних клітин судинного русла вагітної жінки, характер змін цитокінової сітки плаценти. Комплексне порівняльне вивчення імунологічним механізмів регуляції, ролі гуморальних та клітинних факторів в розвитку плаценти дозволить конкретизувати окремі ланки імунопатогенезу гестозу.

При морфологічному дослідженні плацент в термінах 9-11 тижнів вагітності при гестозі [Милованов, 2006], виявляли порушення формування та розгалуження ворсин, інволютивно-дегенераторні зміни, моноклеарні інфільтрати з переважанням лімфоцитів. Для оцінки впливу патологічних факторів на формування тканини плаценти при гестозі важливо провести оцінювання рівня їх секреції та експресії клітинами плаценти.

Дослідження [Серов, 2004] показали, що при гестозі знижується секреція bFGF тканиною плаценти, що відоб-

ражає порушення процесів ангиогенезу.

Крім того VEGF приймає активну участь у всіх етапах формування судинного русла плаценти [Кветной, 2005], що пояснює його здібність зв'язуватися з екстрацелюлярним матриксом.

На ранніх етапах розвитку локалізація вказаних факторів у тканинах плацент і проангіогенний цитокіновий профіль відображають активацію процесів ангиогенезу і формування судинної сітки. Зниження секреції проангіогенних та антиангіогенних факторів тканиною плаценти в третьому триместрі свідчить про завершення формування тканини плаценти. Знижена експресія проангіогенних факторів при гестозі може бути причиною порушення процесів ангиогенезу в плаценті, і відображає порушення функцій клітин плаценти. Підвищення експресія антиангіогенних факторів TSP-1 і TGF β та їх локалізація при гестозі відображають порушення регуляції формування тканини плаценти.

Наведені результати деяких авторів [Пальцев, 2008] показують, що для ранніх і пізніх етапів розвитку плаценти характерний певний баланс між проангіогенними і антиангіогенними цитокінами. Порушення такої рівноваги у вагітних з гестозом може призводити до зниження життєздатності клітин плаценти. В той же час, зниження експресії TGF β -R1 і CD105 клітинами плаценти при гестозі порівняно з фізіологічно вагітністю свідчить про компенсаторну реакцію у відповідь на дію антиангіогенних факторів. Додатково при гестозі підви-

шена продукція PDGF і ангіогенна в плаценті забезпечує підтримку життєдіяльності клітин [Burton, 2009].

Продукція тканинами плаценти sVE-cadherin при гестозі вказує на порушення функцій ендотеліальних клітин плаценти і на загибель клітин трофобласта [Криворучко, 2000].

Продукція тканинами плаценти sVEGF-R1 була нижче від терміну 38-39 тижнів, ніж на терміні 9-11 тижнів, що може бути пов'язано з активним контролем ангіогенезу клітинами трофобласта на ранніх етапах розвитку плаценти. При гестозі підвищувалася секреція sVEGF-R1 тканинами плаценти у порівнянні з фізіологічною вагітністю, що може свідчити про активну секрецію sVEGF-R1 клітинами плаценти, підвищеною активністю протеолітичних ферментів і посиленою загибеллю клітин, що експортують цей рецептор. Концентрація sVEGF-R1 в сироватці жінок з фізіологічною вагітністю і при гестозі були однаковими, тобто підвищена секреція sVEGF-R1 тканинами плаценти при гестозі не мала суттєвого впливу на концентрацію цих молекул в сироватці крові вагітних з гестозом [Соколов, 2008].

Деякими дослідниками [Соколов, 2009; Kim, 2004] було виявлено, що при гестозі підвищується концентрація в сироватці крові sICAM-1 і може бути наслідком системної дисфункції ендотеліальних клітин чи активації лейкоцитів.

Було виявлено достовірне зниження секреції IL-8 клітинами плаценти до третього триместру фізіологічної вагітності. При відсутності статистично значимих відмінностей секреції IL-8 клітинами плаценти жінок з фізіологічною вагітністю на 38-39 тижні і з гестозом, медіанний тест показав тенденцію до підвищення секреції IL-8 клітинами плаценти в останньому випадку. Очевидно, що при фізіологічній вагітності на ранніх етапах IL-8 приймає участь в контролі процесів ангіогенезу, а підвищення його продукції при гестозі свідчить про його участь в реалізації запальної реакції [Сельков, 2007].

При відсутності статистично значимих відмінностей у рівнях секреції хемокінів IP-10, MCP-1, RANTES тканиною плаценти була виявлена тенденція до підвищення їх секреції клітинами плаценти до третього триместру і зниження при гестозі. Продукція MIG знижувалася до третього триместру при фізіологічній вагітності і при гестозі. Була відмічена позитивна кореляційна залежність між IP-10 і MCP-1, IP-10 і MIG, а також ангіогеніном і RANTES ($p < 0,01$) при гестозі. Зміни в секреції тканинами плаценти хемокінів відображає різну ступінь активності плацентарних і децидуальних макрофагів, ендотеліальних клітин плаценти у динаміці [Коржевский, 2005].

В отриманих після культивування експлантів плацент надосадових рідинах IL-12p70 не був виявлений ні в одній з груп. Достовірних відмінностей концентрацій IL-1 β не було виявлено. При відсутності статистично значимих відмінностей секреції TNF α при фізіологічно протікаючій вагітності на 9-11 тижні і на 38-39 тижні, медіанний тест показав тенденцію до підвищення його сек-

реції клітинами плаценти в останньому випадку. Секреція IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 тканиною плаценти при фізіологічно протікаючій вагітності терміном 38-39 тижнів була достовірно вищою, ніж секреція вказаних цитокінів терміном 9-11 тижнів. Секреція IL-6 тканиною плаценти при фізіологічній вагітності терміном 38-39 тижнів була достовірно нижче, ніж його секреція терміном 9-11 тижнів. З відміченим підвищенням секреції цитокінів IL-10 і IL-4 до третього триместру при фізіологічній вагітності можна пов'язати компенсаторне посилення їх антиапоптотичної ролі у відношенні клітин плаценти і участю в інгібіції активності цитотоксичних лімфоцитів [Павлов, 2008].

Достовірних відмінностей між рівнями секреції IL-1 β , TNF α , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-5 і IL-10 при фізіологічній вагітності терміном 38-39 тижнів і при гестозі терміном 38-39 тижнів не виявлено. Таким чином, від першого до третього триместру фізіологічній вагітності спостерігалось підвищення секреції тканиною плаценти IFN γ , IL-4 і IL-10, а також IL-2, IL-5 і TNF α . При гестозі в третьому триместрі рівень їх секреції не змінювався. Ця закономірність підтверджується позитивними коефіцієнтами кореляції між концентраціями вказаних цитокінів ($p < 0,01$). Збільшення секреції тканиною плаценти вказаних цитокінів від першого до третього триместру фізіологічно протікаючої вагітності супроводжувалася зниженням експресії ангіогенних і антиангіогенних факторів, що вказує роль цих цитокінів у формуванні плаценти. Спостереження за результатами медіанного тесту в якому є збільшення секреції тканинами плаценти IL-6 при гестозі терміном 38-39 тижнів у порівнянні з фізіологічно протікаючою вагітністю терміном 38-39 тижнів, може відображати активацію плацентарних макрофагів, а також участь IL-6 у запальних реакціях у тканині плаценти. Збільшення при гестозі секреції тканиною плаценти IL-6 і IL-8 і збереження рівня секреції IFN γ , IL-10 може відображати порушення формування до третього триместру збалансованої цитокінової сітки [Сухих, 2003].

При дослідженні зрізів тканини плаценти при вагітності з гестозом переважна локалізація апоптозу в синцитіотрофобласті ворсин, а також підвищена експресія апоптогенного фактора TSP-1 в синцитіотрофобласті ворсин, стромі ворсин та навколо ендотеліальних клітин плодових судин супроводжувалась порушенням будови тканини плаценти і зменшенням кількості судин плоди [Тетрушвилли, 1999].

Експресія FasL (CD95L), TRAIL, каспази-2, каспази-9, Mcl-1 клітинами плаценти вагітних терміном 38-39 тижнів була нижче, а експресія каспази-3 була вище ніж експресія цих факторів клітинами плацент терміном 9-11 тижнів. Експресія Fas (CD95), каспази-8 в тканині плаценти на ранніх і пізніх термінах вагітності не відрізнялися.

Відсутність відмінностей експресії Fas (CD95) клітинами плаценти на ранніх і пізніх термінах фізіологічно протікаючої вагітності свідчить про збалансований механізм контролю апоптозу. Зниження експресії FasL

(CD95L) до третього триместру фізіологічно протікаючої вагітності і його експресії в синцитіотрофобласті і фібробластах строми ворсин вказує на зниження ролі Fas-FasL взаємодії в індукції апоптозу, з чим пов'язано підтримання життєздатності клітин плаценти. Експресія TRAIL клітинами плаценти очевидно сприяє їх захисту від цитотоксичних ефектів лімфоцитів на ранніх термінах фізіологічно протікаючої вагітності [Кулида, 2005]. Експресія каспази-2, каспази-3, каспази-8 і каспази-9 у плаценті, що розвивається та зрілій плаценті відповідала локалізації апоптозу в тканині плаценти. Отримані результати можуть свідчити про регульоване блокування апоптичного сигналу від каспази-2 і каспази-9 до ефекторних каспаз за рахунок експресії Mcl-1. Незначне збільшення експресії каспази-3 і зниження експресії каспази-2, каспази-9 і Mcl-1 до кінця вагітності свідчить про зниження ролі блокуючих антиапоптичних стимулів при передачі сигналу від каспази-2 і каспази-9 до ефекторних каспаз в умовах завершення формування тканини плаценти.

Експресія Fas (CD95), каспази-3, каспази-8, клітинами плацент вагітних з гестозом була нижчою, а експресія TRAIL була вищою, ніж експресія цих факторів клітинами плацент здорових вагітних терміном 38-39 тижнів. Експресія FasL (CD95L), каспази-2, каспази-9, Mcl-1 у тканині плаценти при фізіологічно протікаючій вагітності і при гестозі не відрізняється. Таким чином, в плаценті при гестозі апоптоз активно керується за допомогою TRAIL при одночасному зниженні ролі Fas-FasL взаємодії. Було виявлено [Chaouat, 2002], що при гестозі знижується експресія каспази-3 і каспази-8, при незміненому рівні інтенсивності апоптозу, експресії каспази-2, каспази-9 і Mcl-1 у порівнянні з фізіологічно протікаючою вагітністю свідчить на користь компенсаторного захисної дії ангіогеніну і PDGF, продукція яких тканиною плаценти збільшується при гестозі.

Концентрація sFas (sCD95) в рідинах, отриманих після культивування плацент вагітних жінок при гестозі була вищою, ніж при фізіологічному перебігу вагітності. Підвищена секреція клітинами плаценти sFasL при гестозі в порівнянні з фізіологічно протікаючою вагітністю свідчать про активований стан клітин плаценти і компенсаторного механізму, що дозволяє клітинам плаценти уникати апоптотичних сигналів за рахунок індукції апоптозу цитотоксичних лімфоцитів. В сироватці крові sFasL не виявлений в жодній з груп. Збереження здатності sFasL з'єднуватися з лігандами на поверхні клітин, в тому числі лімфоцитів матері, зменшують вірогідність появи sFasL в кровообігу. Таким чином, продукція sFas і sFasL тканиною плаценти є місцевим механізмом захисту проти цитотоксичної дії лімфоцитів матері [Криворучко, 2000].

Таким чином, дані літератури свідчать про те, [Сельков, 2000], що збільшення вмісту цитотоксичних лімфоцитів в периферичній крові і вогнища мононуклеарних інфільтратів з переважанням лімфоцитів в тканині плаценти сприяють розвитку цитотоксичної імунної відповіді у вагітних з гестозом.

Гестоз супроводжується активацією ендотеліальних клітин судинного русла матері. Зменшення кількості CD4+CD8+ Т-лімфоцитів хелперів в периферичній крові у вагітних з гестозом в порівнянні зі здоровими вагітними може бути пов'язано з їхньою підвищеною здатністю до адгезії [Сидорова, 2006].

Як свідчать дослідження деяких авторів [Кулида, 2005], кількість адгезованих моноцитів до інтактного ендотелію у здорових вагітних були у 1,3 рази більшими, а у вагітних з гестозом були у 2 рази більшими, ніж у здорових невагітних жінок. Кількість адгезованих моноцитів до активованого TNF α ендотелію у здорових вагітних були у 2 рази більшими, ніж у здорових невагітних жінок. Оцінка популяційного складу моноцитів (CD14+CD16-, CD14+CD16+), адгезованих до інтактного та активованого TNF α ендотелію, у невагітних і вагітних жінок показала незначні відмінності в їхньому складі. При цьому кількість адгезованих моноцитів до активованого TNF α ендотелію у вагітних жінок з гестозом була у 2 рази більшою, ніж у здорових невагітних і у 1,3 рази більшою, ніж у здорових вагітних жінок.

Таким чином, у здорових невагітних жінок лімфоцити і моноцити однаково адгезують до інтактного і активованого ендотелію. Навпаки, як лімфоцити, так і моноцити здорових вагітних і вагітних жінок з гестозом адгезують до активованого ендотелію значно інтенсивніше. При цьому, в порівнянні з невагітними, адгезія лімфоцитів вагітних до інтактного ендотелію зменшена, в той час коли адгезія до активованого ендотелію при нормальній вагітності збільшується і має ще більш виражений характер при гестозі. Адгезія моноцитів до інтактного та активованого ендотелію збільшується при нормальній вагітності і ще більше при гестозі.

Місцева запальна реакція в тканині плаценти при гестозі, а також підвищений вміст в периферичній крові вагітних з гестозом цитотоксичних лімфоцитів і підвищена функція адгезії лімфоцитів та моноцитів периферичної крові до ендотелію дозволяє розглядати гестоз вагітних як імунопатологічний стан.

Гестоз супроводжується порушенням обміну ліпідів і змінами функціональної активності моноцитів периферичної крові і ендотеліальних клітин. Це виявило необхідність вивчення впливу сироваток крові вагітних на інтенсивність поглинання ліпідів моноцитами периферичної крові і ендотеліальними клітинами.

Разам з тим, поглинання ліпідів моноцитами/макрофагами периферичної крові із аутологічної сироватки, отриманих від вагітних з гестозом було вищим, ніж поглинання ліпідів моноцитами/макрофагами периферичної крові із аутологічної сироватки, отриманих від здорових вагітних і невагітних жінок.

Таким чином, посилення поглинання ліпідів із сироваток хворих з гестозом призводить до утворення пінистих клітин із ендотеліальних клітин і з моноцитів периферичної крові. Сироватки здорових вагітних не викликали такого ефекту. Слід відмітити, що відомі автори

[Сельков, 2000; Кветной, 2005] не визначали вміст модифікованих і окислених ЛПНЩ і ЛПДНЩ в складі ліпідної фракції сироватки крові. Разом з тим, результати дослідження можна пояснити підвищеним вмістом в сироватці крові вагітних з гестозом модифікованих чи окислених ЛПНЩ або ЛПЩНЩ, що раніше описано в літературі [Wang, 2001; Belo, 2004] та наявністю в сироватці крові вагітних з гестозом факторів, що сприяють поглинанню ліпідів ендотеліальними клітинами або моноцитами\макрофагами. Таким чином, збільшене поглинання ліпідів ендотеліальними клітинами і моноцитами\макрофагами може сприяти розвитку дисфункції ендотеліальних клітин вагітної жінки, що в кінцевому підсумку може призводити до таких патологічних проявів гестозу, як набряки і гіпертензія.

В третьому триместрі вагітності, ускладненої гестозом, певними авторами виявлена [Павлов, 2008; Авруцкая, 2007] висока інтенсивність апоптозу в клітинах синцитіотрофобласта. Це може бути пов'язано з порушенням механізмів, відповідальних за пригнічення активності цитотоксичних лімфоцитів матері. Про реалізацію запальної реакції в тканині плаценти при гестозі свідчить наявність мононуклеарних інфільтратів та підвищення експресії тканиною плаценти TGF β , підвищення секреції тканиною плаценти IL-6 і IL-8, збереження рівня секреції IL-2, IL-5, IFN γ і TNF α . Підвищення активності цитотоксичних клітин матері, окрім того може бути обумовлено зниженням експресії клітинами трофобласта молекул локусу HLA-G чи продукції їх секреторних варіантів. [Goldman-Wohl, 2000], зниженням фагоцитарної активності плацентарних макрофагів, порушенням толерантності в системі мати-плід [Visser, 2007], що призводить до порушення будови тканини плаценти, гіпоксії, порушення активності антиоксидантної системи в тканині плаценти, продукції кисневих радикалів, підвищенню загибелі клітин трофобласта. Встановлено, що при гестозі в тканині плаценти запускаються деякі компенсаторні механізми захисту проти цитотоксичних ефектів лімфоцитів матері. Підвищення секреції PDGF та ангіогеніна підвищує життєздатність клітин плаценти в умовах зниження секреції bFGF, VEGF, експресії VEGF-R3 та підвищеної секреції sVEGF-R1. Зниження експресії TGF β -R1 і CD105 забезпечує зниження апоптогенних ефектів TGF β в умовах його підвищеної продукції. Підвищення продукції TGF β може забезпечити зниження активності цитотоксичних лімфоцитів матері. Інтенсивна експресія рецептора TRAIL клітинами трофобласта при одночасному злуценні рецепторів Fas і FasL забезпечує зниження значимості Fas-FasL взаємодій в індукції апоптозу і являється основним механізмом пригнічення цитотоксичних лімфоцитів при гестозі. Перераховані механізми захисту проти цитотоксичних ефектів лімфоцитів матері діють і на початкових етапах розвитку плаценти, що вказує на схожість молекулярних механізмів при реалізації захисту тканини плаценти в нормі в при патології. Однак необхідно відмітити, що запуск вказа-

них компенсаторних механізмів при гестозі може мати негативне значення для формування тканини плаценти в умовах порушеної рівноваги між факторами, які контролюють ангіогенез та апоптоз. Так TGF β володіє інгібуючою дією по відношенню до цитотоксичних лімфоцитів, але також володіє сильною антиангіогенною дією, що в умовах підвищеної експресії TSP-1 може призводити до порушення формування тканини плаценти і наступної гіпоксії. Підвищена продукція в тканині плаценти ангіогеніна і PDGF може порушувати формування тканини плаценти при гестозі, наприклад, за рахунок переключення стратегії розвитку судинного русла від нерозгалуженого до розгалуженого ангіогенезу або за рахунок індукції, проліферації ендотеліальних клітин в уже сформованих структурах плаценти. При цьому зниження експресії клітинами плаценти Fas при гестозі, сприяє порушенню контролю формування нових судин. Ці думки підтверджуються продемонстрованими нами порушеннями в будові тканини плаценти при гестозі [Ярилин, 2000].

Результатом активації цитотоксичних клітин матері та запальної реакції в плаценті, продукції прозапальних цитокінів, активних радикалів кисню внаслідок порушення активності антиокислюючої системи може стати активація лейкоцитів, які проходять через зону матково-плацентарного кровообігу [Mellembakken, 2002]. Паралельно розвитку системна ендотеліальна дисфункція супроводжує гестоз. Про активацію лейкоцитів свідчить отримані [Фрейдлин, 2001] дані збільшення адгезивної активності мононуклеарів периферичної крові при одночасному зрушенні в сторону підвищеного вмісту цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кіллерів та NKT-клітин у вагітних жінок з гестозом у порівнянні з здоровими вагітними і здоровими не вагітними жінками. Це дає змогу розглядати гестоз як імунопатологічний стан вагітних, пов'язаний з розвитком хронічного вогнища запалення в плаценті. Підвищення продукції активних радикалів кисню в зоні матково-плацентарного кровообігу може сприяти перекисному окисленню ліпідів і їх накопиченню в сироватці крові, що також може сприяти виникненню ендотеліальної дисфункції. Дані, отримані деякими авторами [Коломийцева, 1986; Крукиер, 2006], свідчать про посилене поглинання ліпідів ендотеліальними клітинами і моноцитами\макрофагами при гестозі. Підвищення концентрації sICAM-1 в сироватці крові при гестозі також опосередковано свідчать про активацію ендотеліальних клітин судинного русла та про активований стан лейкоцитів матері.

При гестозі відбувається збалансування системи взаємодії тканини та імунної системи матері, що призводить до зміни цитокінового балансу в плаценті, який супроводжується порушенням будови плаценти, посиленою загибеллю клітин трофобласта і ендотеліальних клітин судин плаценти, активацією лейкоцитів і ендотеліальних клітин організму матері. Порушення механізмів антиоксидантного захисту і активація клітин

імунної системи матері обумовлює активацію ендотеліальних клітин судинного русла матері, що призводить до клінічних проявів гестозу .

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, при гестозі порушення формування тканини плаценти супроводжується посиленням синтезу ангіогенних факторів і зниженням експресії проангіогенних факторів, що призводить до порушення фізіологічних процесів ангіогенезу.

2. Крім того, при вагітності в третьому триместрі в тканині плаценти спостерігається посилення секреції прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8) при збереженому рівні секреції протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10), що свідчить про ймовірність розвитку запалення.

3. В третьому триместрі при гестозі реалізуються молекулярні механізми підтримання життєздатності клітин плаценти і їх захисту від цитотоксичних ефектів лімфоцитів матері. До таких механізмів відносяться: підвищена продукція проангіогенних факторів (ангіогеніна, PDGF), експресії TGF β і рецептора TRAIL, збільшення секреції розчинних форм поверхневих рецепторів (sFas, sFasL), зниження експресії рецепторів (Fas, FasL, TGF β -R1, CD105).

4. Місцеві імунологічні порушення в тканині пла-

центи при гестозі супроводжуються збільшенням вмісту в периферичній крові активованих лімфоцитів (CD3+\HLA-DR+), цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+, NK-клітин, NKT-клітин) при одночасному зниженні вмісту субпопуляції хелперів (CD3+CD4+), що свідчить про розвиток клітинної цитотоксичної імунної відповіді.

5. При токсикозах вагітних моноцити периферичної крові мають здатність до посиленої адгезії до інтактного і активованого ендотелію, що свідчить про підвищення функціональної активності мононуклеарів периферичної крові.

6. Сироватка периферичної крові вагітних з гестозом містить фактори, які посилюють інтенсивність поглинання ліпідів ендотеліальними клітинами та моноцитами периферичної крові і сприяють системному порушенню функції ендотеліальних клітин кровеносних судин.

7. Для гестозу характерні порушення механізмів взаємного контролю функції клітин імунної системи матері та клітин плаценти, порушення взаємодії факторів, що регулюють явища ангіогенезу та апоптозу, які приймають участь у формуванні плаценти.

Визначення ранніх прогностичних ознак гестозу дозволить в подальшому зменшити ступінь ризику розвитку ускладнень зі сторони матері та плоду.

Список літератури

- Апоптоз, роль в патології і значимість его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных / Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А. [et al.] // Медицинская иммунология. - 2000. - Т.2, № 1. - С. 7-16.
- Глуховец Н.Г. Патология послета / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец // Санкт-Петербург, "Грааль", 2002. - С. 448.
- Изменения в эндотелиальной системе сосудов беременных при гестозе / Авруцкая В.В., Орлов В.И., Пономарева А.Ю. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - Т.1. - С. 1-7.
- Коломийцева А.Г. Липиды сыворотки и мембран эритроцитов у беременных с поздним токсикозом / А.Г. Коломийцева, Т.С. Черненко // Акуш и гипек. - 1986. - № 4. - С. 22-26.
- Крукиер И.И. Продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста и эндотелина в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной беременности / И.И. Крукиер, Т.Н. Погорелова // Бюлл. Эксп. Биол. и Мед. - 2006. - № 2. - С. 177-179.
- Кулида Л.В. Роль плацентарных факторов в формировании перинатальной патологии при различных степенях тяжести гестоза / Л.В. Кулида, И.А. Панова, Л.П. Петятко // Арх. пат. 2005. - Т. 67, № 1. - С. 17-21.
- Милованов А.П. Внутриутробное развитие человека: Руководство для врачей / Под общ. ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. - М.: МДВ, 2006. - С. 384.
- Новые данные о генезе гестоза и оценке степени его тяжести // Акушерство и гинекология / [Сидорова И.С., Габибов А.Г., Никитина Н.А., Бардачова А.В.] - 2006. - № 6. - С. 10-14.
- Особенности секреции провоспалительных цитокинов тканью ворсинчатого хориона при невынашивании беременности / Павлов О.В., Сельков С.А., Лалаян Д.В. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2008. - Т. 135, № 4. - С. 441-444.
- Оценка концентрации sICAM-1 в сыворотке крови беременных и продукции sICAM-1 тканью плаценты / Соколов Д.И., Лесничия М.В., Аминова Э.А. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2009. - Т. LVIII. - № 1. - С. 44-49.
- Пальцев М.А. / Руководство по нейроиммуноэндокринологии // И.М., Кветной Э.К. Айламазян Е.А. Лапина [и др.]. М.: Медицина, 2008. - С. 512.
- Продукция цитокинов культурой ворсин хориона больных поздним гестозом в условиях гипоксии / [Криворучко А.Ю., Аксененко В.А., Квочко А.Н., Павлов Р.В.] // Журн. акуш. и женск. бол. - 2000. - № 4. - С. 82-85.
- Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов / Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н. [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1999. - № 3. - С. 37-45.
- Сельков С.А. Плацентарные макрофаги / С.А. Сельков, О.В. Павлов // М.: Товарищество научных изданий КНК. - 2007. - С. 185.
- Сельков С.А. Цитокиновая сеть и макрофаги плаценты в регуляции родовой деятельности / С.А. Сельков, О.В. Павлов, А.В. Селютин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2000. - Т. 129, № 6. - С. 606-610.
- Серов В.Н. Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности / [В.Н. Серов, В.М. Сидельникова, А.А. Агаджанова, Н.К. Тетруашвили] // Русский мед. журнал. 2003. - Т. 11, № 16. - С. 30-32.
- Сигнальные молекулы-маркеры зрелости плаценты / И.М. Кветной, Э.К., Айламазян, Е.А. Лапина [и др.] //

- Москва, МЕДпресс-информ, 2005. - С. 78.
- Структурная организация макрофагов формирующейся плаценты человека // Коржевский Д.Э., Оттелин В.А., Неокссарийский А.А. [и др.] // Морфология. 2005. - Т. 128, № 6. - С. 60-62.
- Сухих Г.Т. Иммунология беременности / Г.Т. Сухих, Я.В. Ванько // М.: Издательство РАМН, 2003. - С. 400.
- Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян // СПб.: Наука, 2001. - Т.3. - С.456.
- Экспрессия VEGF и рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты в норме и при гестозе / Соколов Д.И., Колобов А.В., Печерина Л.В. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2008. - Т. 145, № 3. - С. 321-325.
- Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации) / Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. [и др.] // СПб.: ООО "Издательство Н-Л". - 2003. - С. 32.
- A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-fetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 disharmony / Chaouat G., Zourbas S., Ostojic S. [et al.] // J. Reprod. Immunol. 2002. - Vol.53. - № 1-2. - P. 241-256.
- Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia / Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen M.K. [et al.] // Int. J. Dev. Biol. - 2009. - Vol.2. - P. 237-242.
- Inflammatory changes in preeclampsia: current understanding of the maternal innate and adaptive immune response / Visser N., van Rijn B.B., Rijkers G.T. [et al.] // Obstet. Gynecol Surv. - 2007. - Vol.62, № 3. - P. 191-201.
- Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia / Goldman-Wohl D.S., Ariel I., Greenfield C. [et al.] // Mol. Hum. Reprod. - 2000. - Vol.6. - P. 88-95.
- LDL size, total antioxidant status and oxidised LDL in normal human pregnancy: a longitudinal study / Belo L., Caslake M., Santos-Silva A. [et al.] // Atherosclerosis. - 2004. - Vol.177, № 2. - P.391-9.
- Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia / Kim S., Ryu H., Yang J. [et al.] // J Korean Med Sci. 2004. - Vol. 19. - P. 155-160.
- Wang Y., Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in preeclampsia / Y. Wang, S.W. Walsh // Placenta. - 2001. - Vol.22. - P. 206-212.

Кириченко Л.Н.

ВЛИЯНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ НА РАЗВИТИЕ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ГЕСТОЗАХ

Резюме. Одной с наиболее тяжелых форм патологий беременности, связанной с нарушением регуляторных механизмов является гестоз, который проявляется полиорганной функциональной недостаточностью, развитием гипертензии и отеков после 20 недель беременности. Заболеваемость на гестоз колеблется в разных странах от 2 до 14% всех случаев беременностей. Он остается одной из основных причин материнской смертности и составляет в её структуре 25%. Чаще гестоз развивается у женщин с соматическими заболеваниями, а также при первой беременности и у беременных женщин старше 30 лет. Преждевременные роды при этой патологии наблюдаются в 25-41%, частота оперативного вмешательства составляет 40%. В статье проанализировано роль факторов иммунной защиты на формирование плаценты при патологическом течении беременности.

Ключевые слова: плацента, иммунологические механизмы, гуморальные и клеточные факторы, гестоз.

Kyrychenko L.M.

INFLUENCE OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNE DEFENSE FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF THE PLACENTA DURING GESTOZE

Summary. One of the most severe forms of pregnancy pathologies associated with the violation of regulatory mechanisms of preeclampsia is that it manifests multiple organ functional impairment, development of hypertension and edema after 20 weeks of pregnancy. The incidence of preeclampsia in the different countries varies from 2 to 14% of all pregnancies. It remains one of the major causes of maternal mortality and in its structure it is 25%. Preeclampsia often develops in women with physical illnesses, as well as during the first pregnancy and in pregnant women over 30 years. Preterm birth in this pathology is observed in 25-41%, the frequency of surgery is 40%. The article analyzes the role of immune protection factors on the formation of the placenta in pathological pregnancy.

Key words: placenta, immunological mechanisms, humoral and cellular factors, preeclampsia.

Стаття надійшла до редакції 07.04.2015 р.

Кириченко Лідія Миколаївна - к.мед.н., асистент кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова