

Современные представления о роли иммунной системы в развитии гестоза

Н.И. Тапильская. Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия.

Резюме

С иммунологических позиций преэклампсия рассматривается как результат дезадаптации иммунной системы матери, в следствие нарушения процессов плацентации, что является первым шагом в развитии заболевания. На роль кандидатов, выступающих в роли медиаторов вызывающих иммунологическую дисфункцию претендуют провоспалительные цитокины, в частности, фактор некроза опухолей, интерлейкин-2, интерлейкин-6. Низкий уровень экспрессии HLA-G на трофобласте у пациенток с преэклампсией изменяет цитокиновый профиль в сторону усиления продукции Th1 цитокинов. Отмечено частое сочетание совместимости матери и плода по антигенам HLA и гестоза в форме преэклампсии. Генетическая близость по локусу D системы HLA затрудняет распознавание аллоантигенов плода и продукцию блокирующих антител, что препятствует формированию толерантности и нарушает барьерную функцию плаценты. Цель обзора суммировать данные о патогенезе преэклампсии с точки зрения дезадаптации иммунной системы.

Ключевые слова: преэклампсия, цитокины, иммунная дезадаптация.

Resume

All of the clinical manifestations of preeclampsia could be attributed to the endothelial cell dysfunction leading to end-organ damage and hypoperfusion. Preeclampsia is a result immune maladaptation. The candidates mediators of immune maladaptation in preeclampsia include cytokines (especially tumor necrosis factor, (TNF- α) and interleukin-2 and IL-6). In addition, a lower level of messenger RNA for HLA-G has been described in the trophoblast cells of preeclamptic patients. Increased syncytiotrophoblast shedding as a consequence of placental apoptosis may contribute to endothelial dysfunction. The aim of this review is to summarize the current understanding of the pathogenesis of preeclampsia with special emphasis on recent discoveries which support the notion that immune maladaptation plays an important role in the pathogenesis of preeclampsia.

Key words: preeclampsia, cytokines, immune maladaptation.

Гестоз представляет собой иммунокомплексный процесс повреждения сосудистой системы плаценты и материнского организма [1, 2].

С иммунологических позиций преэклампсия рассматривается как результат дезадаптации иммунной системы матери, в следствие нарушения процессов плацентации, что является первым шагом в развитии заболевания [3, 4].

Согласно данным морфологических исследований в норме у беременных на 5-6 неделе осуществляется первая волна инвазии цитотрофобласта, которая заключается в появлении клеток внутрисосудистого цитотрофобласта в просвете эндометриальных сегментов спиральных артерий. Это приводит к расширению и вскрытию спиральных артерий в межворсинчатых пространствах, что обеспечивает начало и прирост маточно-плацентарного кровотока. На 16-18 неделе беременности начинается вторая волна инвазии цитотрофобласта за счет миграции клеток внутрисосудистого цитотрофобласта в глубь стенок миометриальных сегментов спиральных артерий, что сопровождается разрушением эластомышечных компонентов сосудов. В результате практически полной деструкции мышечных элементов эндо- и миометриальных сегментов спиральных артерий, происходит значительное расширение их просвета и нецелесо-

вые реакции на воздействие вазопрессорных факторов, что обеспечивает дальнейший прирост маточно-плацентарного кровотока. Считают, что именно недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта в миометриальные сегменты спиральных артерий предшествует гестозу во второй половине беременности [5]. Наличие задержки второй волны инвазии цитотрофобласта патоморфологи считают достоверным признаком перенесенного гестоза. Эти данные впервые были опубликованы в 1972 году J. Brostns с соавт. и с этого момента многократно подтверждены зарубежными и отечественными авторами [6]. Предполагают, что управляющую роль в этом сложном процессе выполняют клетки иммунной системы, а именно, децидуальные макрофаги и NK клетки, которые продуцируют местно действующие регуляторы пролиферации и инвазии цитотрофобласта. На сегодняшний день большое внимание уделяется состоянию гуморального и клеточного иммунитета, который определяет специфичность иммунного ответа матери и играет важную роль в развитии гестоза [7]. Так, общее число Т-лимфоцитов периферической крови несущих поверхностные маркеры CD 2, CD3, CD4, CD8, CD12 у беременных женщин с преэклампсией достоверно снижено, тогда как имеет место повышение числа Т NK клеток, экспрессирующих поверхност-

ные маркеры активации CD3/CD16 + CD56 и CD44(+) экспрессирующие HLA (-) DR [8].

Одной из причин преэклампсии является повреждение трофобласта [3, 9]. Повреждения трофобласта индуцируют нарушения маточно-плацентарного кровообращения [10]. Усиление процесса деградации синцитиотрофобласта, являющегося одной из последовательных стадий апоптоза плаценты, может способствовать дисфункции эндотелия [11, 12]. Повышение проницаемости плацентарного барьера способствует проникновению антигенов плода в кровоток матери. Антигены плода в крови матери тот час же вызывают образование антител и формирование иммунных комплексов. Иммунные комплексы активируют гуморальное и клеточное звено иммунитета. Если материнский иммунный ответ адекватен, то иммунные комплексы выводятся из организма и гестоз не развивается. Xia Yang с соавторами показали, что, активация рецептора AT1 ангиотензина II аутоантителами, полученными у пациенток с преэклампсией, является одним из факторов определяющих увеличение продукции активатора ингибитора плазминогена и неполноценность инвазии цитотрофобласта при гестозе [13].

Во время беременности существует иммунологический баланс, при котором материнская иммунная система остается толерантной к отцовским антигенам главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), но в то же время обеспечивает адекватный иммунный ответ в защите от микроорганизмов. Клетки трофобласта слабо экспрессируют молекулы I-го и II-го класса ГКГС, но экстраворсинчатые клетки цитотрофобласта экспрессируют ген ГКГС HLA-G, который играет существенную роль в плодово-материнской толерантности ингибируя НКК. Факторы, которые осуществляют тканево-специфическую активацию экспрессии гена HLA-G на трофобласте, находятся на стадии изучения. Индукция экспрессии HLA-G на моноцитах может играть роль в снижении иммунного ответа, направленного на антигены плода отцовского происхождения [14]. Низкий уровень экспрессии HLA-G на трофобласте у пациенток с преэклампсией изменяет цитокиновый профиль в сторону усиления продукции Th1 цитокинов. Отмечено частое сочетание совместимости матери и плода по антигенам HLA и гестоза в форме преэклампсии. Генетическая близость по локусу D системы HLA затрудняет распознавание аллоантигенов плода и продукцию блокирующих антител, что препятствует формированию толерантности и нарушает барьерную функцию плаценты.

Кроме того, трофобласт экспрессирует Fas-лиганд и тем самым создает иммунологическую защиту: материнские иммунные клетки, экспрессирующие Fas, подвергаются апоптозу на границе плаценты с децидуой. Fas-лиганд является гомологом фактора некроза опухоли (ФНО). Цитоплазматический фрагмент Fas и ФНО-рецепторов содержит «домен смерти», транслирующий сигнал связывания с Fas-лигандом и ФНО на внутриклеточный аппарат, осуществляющий, собственно, апоптоз. Изучена экспрессия Fas-антигена на CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитах, а также на НК клетках децидуальной ткани у беременных с преэклампсией [15, 16]. Экспрессия Fas на лимфоцитах и НК клетках у беременных с преэклампсией оказалась значительно ниже по сравнению с

пациентками с физиологическим течением беременности. Эти результаты исследования объясняют почему у пациенток с преэклампсией NK клетки в меньшей степени подвергаются Fas/ Fas-лиганд индуцированному апоптозу. Более того, у беременных женщин с преэклампсией уровень растворимого Fas, определяемый в сыворотке крови, оказался значительно выше по сравнению со здоровыми беременными. Таким образом, повышение уровня растворимого Fas обеспечивает протективный эффект материнских лимфоцитов осуществляющемуся апоптозу, что в свою очередь ведет к отсутствию иммунологической толерантности при преэклампсии [17].

Благодаря отсутствию классических антигенов ГКГС на трофобласте, плодовые антигены, вероятно, представлены не в главном комплексе гистосовместимости. В рестриктивном виде децидуальные гамма/дельта клетки, количество которых значительно увеличивается во время беременности, могут играть роль в распознавании фетальных антигенов и в определении качества иммунного ответа на эти антигены. На лимфоцитах периферической крови, полученных от женщин с физиологическим течением беременности и от женщин с осложненным течением беременности, методом иммуноцитометрии определяли экспрессию рецепторов гамма/дельта клеток и экспрессию рецепторов прогестерона. У женщин с физиологическим течением беременности процент экспрессии рецепторов гамма/дельта клеток был значительно выше, чем у женщин обследуемой группы, 97% этих клеток экспрессировали рецептор к прогестерону. При постановке реакции в присутствии антител к рецепторам гамма/дельта клеток выявлена ингибция продукции прогестерон-индуцированного блокирующего фактора, угнетение продукции ИЛ-10, усиление активности НКК [18].

Главным типом клеток, регулирующим иммунологические взаимоотношения матери и плода, являются макрофаги. У человека наибольшее количество макрофагов обнаруживается в децидуальной и фиброзной ткани окружающей плаценту.

В 1989 году Hunt J. [19] с соавторами высказали предположение, что макрофаги могут способствовать выживанию плода секретируя иммуносупрессивные молекулы, которые способны уменьшать пролиферативный потенциал материнских лимфоцитов, включая те, которые могут взаимодействовать с тканями плода отцовского происхождения. Позднее стало известно, что уже на 6-й день гестации децидуальные клетки продуцируют T-x2 цитокины: ИЛ-3, ИЛ-4 и ИЛ-10 [20, 21, 22].

При физиологическом течении беременности соотношение клеток Th1/Th2 значительно ниже, чем у небеременных женщин. Цитокиновый баланс у матери детерминирован генетически. Он регулирует ответ на стресс, эндотоксины, отцовские антигены и избирательную экспрессию на трофобласте эмбриональных антигенов. Клетки децидуальной и плацентарной ткани продуцируют широкий спектр цитокинов, участвующих в сдвиге иммунного ответа от T-x1 к T-x2.

Bennet W.A. с соавторами показали, что децидуальная ткань и плацента выделяют T-x2 цитокины (ИЛ-10, ИЛ-13) и трансформирующий ростовой фактор (ТРФ-β) [23]. Кроме того, методом полимеразной цепной реакции и клеточной гибридизации на поверх-

ности лейкоцитов, присутствующих в децидуальной ткани, полученной в первом триместре беременности, была обнаружена экспрессия рецепторов ИЛ-13а, которые отсутствовали в плаценте, полученной в третьем триместре беременности. Предполагают, что Т-х2 цитокины супрессируют продукцию воспалительных цитокинов (ИЛ-2, интерферона- γ , ФНО- α , ИЛ-1) на матerno-плодовой поверхности. Например, Weiss J.M. [22] показал, что ТРФ-В ингибирует экспрессию рецепторов к ФНО- α на эндотелиальных клетках. Другими авторами также выявлено, что в первом триместре беременности ворсины хориона не продуцировали ИЛ-2 и интерферон- γ (ИФ- γ) и, кроме того, определялись крайне низкие концентрации ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ФНО- α . В то же время, в эксплантатах ворсин хориона определялся высокий уровень мРНК ИЛ-10 [14].

Способностью индуцировать продукцию Т-х2 цитокинов обладает также 34-kDa протеин, названный прогестерон-индуцированным блокирующим фактором. В присутствии прогестерона лимфоциты, полученные от беременных женщин, продуцируют данный протеин, который осуществляет иммуномодулирующий и антиабортивный эффект прогестерона. Была изучена продукция ИЛ-12 и ИЛ-10 лимфоцитами периферической крови, полученной от беременных женщин преэклампсией, и от женщин с физиологическим течением беременности, а также экспрессия прогестерон-индуцированного блокирующего фактора. Обнаружено увеличение уровня продукции ИЛ-12 и снижение уровня продукции ИЛ-10 и экспрессии прогестерон-индуцированного блокирующего фактора на лимфоцитах у женщин с осложненным течением беременности, тогда как у женщин с неосложненным течением беременности определялся высокий уровень ИЛ-10 и прогестерон-индуцированного блокирующего фактора [24, 25]. Другими авторами было показано, что экспрессия гена SPG-11, ассоциированного с беременностью гликопротеина, влияет на секрецию ИЛ-10 моноцитами. Чем выше была экспрессия гена, тем выше продукция ИЛ-10. Установлено также, что экспрессия гена SPG-11 в эндометрии в течение периода преимплантации у женщин с осложненным течением беременности была значительно ниже, чем у женщин в контрольной группе. Возможность гена PSG11 влиять на секрецию ИЛ-10 подтверждает, что этот гликопротеин может локально изменять воспалительную Т-х1 зависимую реакцию в эндометрии у этих женщин [26].

Эндометриальные лимфоциты и макрофаги могут быть активированы спермальными антигенами, антигенами эмбриона, трофобласта, инфекционными агентами. Считается доказанной связь между воздействием ЛПС мембраны клеточной стенки бактерий и увеличением продукции провоспалительных цитокинов клетками фетоплацентарного комплекса [27]. Беременность, развивающаяся на фоне хронического базального эндометрита, инфицирование плаценты, внутриутробное инфицирование плода является одним из условий проникновения антигенов плода в кровоток матери, с последующим разворачиванием драматических событий, имеющих место при гестозе.

Спермальные антигены и антигены трофобласта стимулируют лимфоциты и макрофаги периферической

крови, которые, в свою очередь, *in vitro* секретируют факторы, оказывающие повреждающий эффект на пролиферацию трофобласта. Спонтанная активность натуральных цитотоксических клеток (НЦК) и НКК может повышаться за счет цитокинов, продуцируемых Т-клетками, а активация киллеров (ЛАК) зависит от цитокинов, продуцируемых макрофагами. Известно, что трофобласт резистентен к повреждению НКК и НЦК и чувствителен к агрессии ЛАК клеток. Даже если трофобласт не чувствителен к повреждению со стороны эффекторных клеток и токсических факторов, существует другая мишень для отторжения – плод и плацента, которые сообщаются с материнской кровью, имея общую сосудистую сеть. ФНО- α активирует в эндотелии сосудов гиперкоагуляцию посредством антигенной стимуляции антигенспецифических Т-клеток, что в конечном счете, приводит к отторжению плода [28].

НК- децидуальные естественные киллеры, участвуя в процессах трансформации спиральных артерий матки трофобластом, клетки играют особую роль в патогенезе гестоза. Увеличение количества НК- клеток при преэклампсии было обнаружено в децидуальной ткани, полученной в III триместре беременности [4]. Активность натуральных киллеров может повышаться за счет цитокинов, продуцируемых макрофагами.

В проспективном исследовании, проведенном по принципу случай- контроль было показано, что у пациенток с преэклампсией имеет место снижение уровней плацентарного и сосудисто-эндотелиального факторов роста определяемых в плазме крови беременных женщин, тогда как высокие цифры артериального давления у беременных с преэклампсией коррелировали со значительным повышением уровня трансформирующего ростового фактора-В, рецептора ИЛ-2, растворимого рецептора ФНО-55 и ИЛ-6, определяемых в плазме крови [29].

Darmochiwal-Kolarz D. et.al. [15] показали, что экспрессия внутриклеточных цитокинов ИЛ-2 и интерферона- γ оказалась значительно выше у женщин с преэклампсией. Более того, в группе женщин с преэклампсией экспрессия рецептора ИЛ-2 была выше на Т-лимфоцитах CD8⁺, CD4⁺ и НК-клетках. В то же время экспрессия внутриклеточного ИЛ-10 оказалась значительно ниже, чем в контрольной группе. Heikkinen J. et.al. [30] определяли уровень ИЛ-10 и ИЛ-12 в амниотической жидкости в сроке 16 недель беременности у пациенток, у которых в последствие развились симптомы преэклампсии. Уровень ИЛ-10 и ИЛ-12 оказался достоверно ниже по сравнению с пациентками, у которых беременность протекала физиологически.

Аналогичные результаты были получены при изучении продукции цитокинов децидуальными клетками, полученными в третьем триместре беременности во время операции «кесарево сечение» у пациенток с преэклампсией. Как спонтанная так и индуцированная продукция Th1 цитокинов и интерферона- γ оказались значительно выше у пациенток с преэклампсией, тогда как спонтанная и индуцированная продукция Th2 цитокинов, в частности ИЛ-10 и ИЛ-6, оказались достоверно ниже по сравнению со здоровыми беременными [4].

Таким образом, из выше сказанного, по-видимому, следует, что нарушенный Th1/Th2 цитокиновый баланс

в трофобласте является первой ступенью в инициации преэклампсии.

Второй стадией в развитии преэклампсии является ишемия плаценты [29, 31]. Локальная гипоксия оказывает существенное влияние на продукцию цитокинов в макрофагах фетоплацентарного комплекса. Было подтверждено, что ФНО- α , синтез которого усиливается в результате инициации плаценты, является источником активации эндотелия. Иммуное воспаление эндотелия (эндотелиоз) является основной причиной нарушения продукции и соотношения между простагландином и тромбоксаном. Простагландины и тромбоксан А являются биологически активными соединениями, синтезирующимися из арахидоновой кислоты. Считается, что простагландины являются важными посредниками для поддержания постоянного тонуса сосудистой системы действуя чтобы компенсировать сосудосуживающее действие ангиотензина II. При физиологическом течении беременности продукция простагландина и простагландина Е повышена при формировании плаценты в первой половине беременности, когда рост плаценты опережает рост плода. Под его влиянием до 20 недельного срока беременности имеет место снижение общего периферического сопротивления и некоторое снижение системного артериального давления у беременных. При преэклампсии продукция простагландина снижена по сравнению с физиологически протекающей беременностью, причем снижение данного показателя определяется задолго до появления гипертензии и протеинурии. Клетки эндотелия, индуцированные в присутствии сыворотки, полученной от беременных с преэклампсией, продуцировали гораздо меньшее количество простагландина. Тромбоксан А₂, являясь потенциальным вазоконстриктором, активно синтезируется клетками эндотелия и активированными макрофагами, что имеет место при остром эндотелиозе в случае формирующегося гестоза [32]. Существенная роль в этом процессе отводится антифосфолипидным антителам.

Антифосфолипидные антитела (АФА), к которым относятся так называемые антикардиолипидные антитела и волчаночные антитела, представляют собой семейство ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), связывающих фосфолипид-протеиновые комплексы. Действие АФА на тромбоциты возможно лишь тогда, когда отрицательно заряженные фосфолипиды оказываются на внешней поверхности мембран тромбоцитов, что бывает в результате предшествующей активации тромбоцитов и клеток эндотелия. В норме отрицательно заряженные фосфолипиды находятся на внутренней поверхности тромбоцитов. При этом фосфолипид-связывающие протеины, такие как B2GPI-1, сначала соединяясь с отрицательно заряженными фосфолипидами, представленными на тромбоцитарной поверхности, образуют антигенную мишень. АФА стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно с помощью образования связи между Fc R11-рецептором тромбоцитов и Fc-частью антител. Большая вовлеченность этого рецептора приводит к дальнейшей активации тромбоцитов, активации фосфолипазы А₂, запуску арахидонового каскада, образованию значительных количеств тромбоксана А₂, необратимой агрегации тромбоцитов. АФА стимулируют

усиление синтеза ФНО- α , ИЛ-6 эндотелиальными клетками. Повышение уровня ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α во многом предопределяет нарушения коагуляционного гемостаза в маточно-плацентарном бассейне, что приводит к тромбозам в плаценте или к развитию фетоплацентарной недостаточности с задержкой развития плода, сопровождающей тяжелое течение гестоза [33, 34].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что активация комплимента может значительно влиять на функцию эндотелия. Система комплимента обеспечивает инициацию воспалительного ответа и усиление первичного иммунного ответа. Активация системы комплимента сопровождается острой воспалительной реакцией сосудистой стенки, а также каскадной активацией лизосомальных ферментов, протеаз, медиаторов, прокоагулянтных белков, внутрисосудистой коагуляцией. Тяжелые формы гестоза (эклампсия, HELLP синдром, отслойка плаценты), по-видимому, обусловлены тяжелой иммунологической реакцией, связанной с формированием комплимента C5-C9, обладающего цитолитическим действием на мембраны клеток (мембран-атакующий иммунный комплекс). В дополнение к цитолитическим свойствам, мембран-атакующий комплекс является медиатором ряда клеточных процессов, включая продукцию метаболитов арахидоновой кислоты, цитокинов, что в конечном итоге приводит к многочисленным расстройствам микроциркуляции, способствуя неуклонному прогрессированию заболевания [7].

В последние годы активно изучается вклад формирующейся иммунной системы плода в развитие гестоза. Имеются единичные, довольно интересные сообщения, что при преэклампсии и в частности в случае HELLP синдрома наряду с активацией материнских моноцитов имеет место активация моноцитов плода. Так продемонстрировано усиление внутриклеточной продукции ИЛ-6 моноцитами плода, в случае тяжелого течения гестоза.

Благодаря новейшим технологиям, позволяющим изучать плод на стадии его внутриутробного развития, в скором времени будут получены новые доказательства участия плода в патогенетических механизмах развития преэклампсии.

Таким образом, данные многочисленных исследований позволяют сделать вывод, что дезадаптация иммунной системы матери как приобретенная, так, вероятно, и генетически детерминированная, является важным патогенетическим фактором в развитии гестоза.

Список литературы

1. Айдамазян Э.К., Тарасова М.А. Иммунологические методы прогнозирования и диагностики позднего токсикоза беременных // *Акушерство и гинекология*. 1988. №6. С. 39-41.
2. Сидорова Н.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003. С. 416.
3. Brown D.W. Preeclampsia: a mistake of trophoblast cells for tumor cells // *Med. Hypothesis*. 1999. V53. N26. P. 124-126.
4. Dekker G.A., Sibila B.M. Immunology of preeclampsia // *Semin. Perinatol*. 1999. V.23. N1. P. 24-33.
5. Lyell D.J. et al. Prenatal screening, epidemiology, diagnosis and management of preeclampsia // *Clin. Lab. Med.* 2003. Vol.23, №2. P. 413-442.
6. Милованов А.П. Патология системы мать, плацента, плод. - М.: Медицина, 1999. С. 447.
7. Dietl J. The pathogenesis of pre-eclampsia: new aspects // *J. Perinat. Med.* 2000. Vol.28. N.6. P. 464-71.

8. Mahmoud F., Omu A., Abul H. Lymphocyte subpopulations in pregnancy complicated by hypertension // *J Obstet Gynaecol*. 2003. V.23, N1. P. 20-6.
9. Rein D.T. et al. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T helper cells in patients with preeclampsia // *J.Reprod.Immunol*. 2002. Vol.54, №1-2. P. 133-142.
10. Kanagawa N., Trophoblastic injury new etiological and pathological concept of preeclampsia // *Croat.Med.J*. 2003. Vol.44, №2. P. 148-156.
11. Cockell A.P. Learmont J.G., Smarason A.K. et al. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. // *Br.J Obstet Gynec.* 1997. Vol., №104. P. 235-240.
12. Steinborn A. et al. Soluble HLA-DR Levels in the maternal circulation of normal and pathologic pregnancy // *Am.J.Obstet.Gynecol*. 2003. Vol.188, №2. P. 473-479.
- Steinborn A., Sohn C., Sayeghli C., et al. Preeclampsia, a pregnancy-specific disease, is associated with fetal monocyte activation // *Clin Immunol*. 2001. Vol., 100., № 3. P. 305-13.
13. Xia Y., Wen H., Bobst S. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells // *J Soc Gynecol Invest*. 2003. Vol.10, N.2. P. 82-93.
14. Szereday L., Varga P., Szekeres-Bartho J. et. al. Cytokine production by lymphocytes in pregnancy // *Am.J. Reprod. Immunol*. 1997. Vol.38, №6. P. 418-422.
15. Darmochwal-Kolarz D. et al. The expression and concentrations of Fas/APO-1 (CD95) antigen in patients with severe preeclampsia // *J. Perinatal. Med*. 2000. Vol.28, №6. P. 464-471.
16. Hsu C.D. et al. Serum soluble Fas levels in preeclampsia // *Obstet.Gynecol.* 2001. Vol.97, №4. P.530-532.
17. Leszczynska-Gorzelak B. et al. Immunological aspects of preeclampsia // *Gynecol. Pol*. 2000. Vol.7, №6. P. 448-463.
18. Redman C.W. Sargent I.L. // The pathogenesis of preeclampsia // *Gynecol Obstet Fertil*. 2001. V.29. P. 518-522.
19. Hunt J.S. Cytokine networks in the uteroplacental with macrophages as fetal regulatory // *J.Immunol*. 1989. Vol.16, №1 P. 1-17.
20. Chaouat G., Cayol V., Mairorits V., Dubanchet S. Localisation of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10 at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for F_α/F_β ligand interaction for a successful allogenic pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol*. 1999. Vol.42, №1. P. 1-13.
21. Orange S., Horvath A., Preeclampsia is associated with a reduced interleukin -10 produced from peripheral blood mononuclear cells // *Hypertens Pregnancy*. 2003. Vol. 221. P. 11-8.
22. Weiss J.M., Cuff C.A., Berman J.W. TGFβ downmodulates cytokine-induced monocyte chemoprotein (MCP-1) expression in human endothelial cells. A putative role for TGFβ in the modulation receptor expression // *Endothelium*. 1999. Vol.6, №4. P. 291-302.
23. Bennett W.A., Lagoo-Deenadayalan S., Whitworth N.S., et al. First-trimester human chorionic vill both immunoregulatory cytokines: a role for IL-10 in regulation the cytokine network of pregnancy // *Am.J.Reprod.Immunol*. 1999. Vol.41, №1. P. 70-78.
24. Polgar B., Baraconi A., Xynes I., Szekeres-Bartho J. The role of gamma/delta T cell receptor positive cells in pregnancy // *Am.J. Reprod. Immunol*. 1999. Vol.41, №4. P.39-44.
25. Smarason A. K. Sargent I.L. Sterkey P.M. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and preeclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro // *Br J Obstet Gynecol*. 1993. V.100. P. 943-949.
26. Arnold L.L., Doherty T.M., Flor A.W. et. al. Pregnancy specific glycoprotein gene expression in recurrent aborters: a potent correlation to IL-10 expression // *Am. J. Reprod. Immunol*. 1999. Vol.41, №3. P. 174-182.
27. Darmochwal-Kolazz D. et al. The expression of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients // *Am.J.Reprod.Immunol*. 2002. Vol.48, №6. P. 381-386.
28. Gunt G., Remain K. Immunological tolerance of the human fetus // *Am J Perinatol*. 2001. Vol.181. P. 299-312.
29. Mills J L., DerSimonian R., Raimond E. et al. Prostacyclin and thromboxane changes predating the clinical manifestation of preeclampsia. *JAMA*. 1999 282. P. 356-362.
30. Heikkinen J. et al. Cytokine levels in midtrimester amniotic fluid in normal pregnancy and in the prediction of preeclampsia // *Scand.J.Immunol*. 2001. Vol.53, №3. P. 310-314.
31. Agatisa P.K., Ness R.B., Roberts J.M. // Impairment of endothelial function in women with history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. // *Am J Physiol heart Circ Physiol*. 2004. Vol.286, H1 389-1393.
32. Kuntz T.B., Christensen R.D., Stregner J. Fas and Fas ligand expression in maternal blood and umbilical cord blood in preeclampsia // *Pediatr Res*. 2001. V.50. N.6. P.743-749.
33. Hansen W.R., Drew A., Hellsby N. et al. Regulation cytosolic phospholipase A2 expression by cytokines in human amnion cells // *Placenta*. 1999. Vol.20, №4. P. 303-308.
34. Heilman L., Pollock K. Antiphospholipid syndrome in obstetrics // *Clin. Appl Tromb Hemost*. 2003. Vol.912. P. 143-150.