

Імуноterapia внутрішньовенним введенням препарату Біовен моно у пацієнок із загрозою переривання вагітності та безпліддям в анамнезі

І.О. Соловйов³, І.О. Судома^{1,3}, В.П. Чернишов²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

²Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України м. Київ

³Клініка «Надія», м. Київ

Загроза переривання вагітності в I триместрі становить приблизно 30% від всіх випадків захворюваності вагітних. Особливо суттєвою є ця проблема для пацієнок, вагітність в яких настала після лікування безпліддя [1]. Утрата довго очікуваної та нарешті отриманої вагітності є великою психологічною травмою для цієї категорії жінок. Тому дуже важливими елементами тактики спостереження таких вагітних є своєчасне визначення основних чинників, що спричиняють загрозу переривання вагітності (ЗПВ), та їх корекція. Серед чинників самовільного переривання ранньої вагітності одне із чільних місць посідають імунні аномалії.

Довгий час вважалось, і ця точка зору переважає і зараз, що серед причин невиношування вагітності в I триместрі домінують порушення ендокринного балансу та хромосомні анеуплоїдії. Але останнім часом усе більшу увагу дослідників та лікарів привертають імунні чинники невиношування вагітності. У 1953 р. сер П. Брайн Медавар уперше висунув гіпотезу, згідно з якою плід розглядається як напівалогенний трансплантат. Незважаючи на те що з цього часу було проведено багато досліджень у галузі імунології репродукції, з'ясовані лише деякі механізми імунологічної толерантності материнського організму до плода.

Взаємодія між матір'ю та зародком розвивається в двох основних і дещо протилежних напрямках. Фетоплацентарні тканини, крім харчування, потребують, з одного боку, надійного антиінфекційного захисту, а з іншого – толерантності до плацентарних алоантигенів [2]. На стадії імплантації та ранніх стадіях розвитку ембріона толерантність забезпечується переважно такими неспецифічними механізмами, як гормональна імуносупресія (хоріонічний гонадотропін, прогестерон), певними специфічними властивостями трофобласта та плаценти [2, 3, 16, 28, 41], а також (навіть з моменту інсемінації) відбувається імпринтинг ефекторів адаптивного імунітету [4]. Умовно імунну реакцію матері на вагітність можна розділити на периферійну системну та реакцію місцево тканинну на фетоплацентарній межі. Однею з перших змін у периферійній імунній відповіді є збільшення кількості лейкоцитів [20, 23, 42]. Найбільш вивченими є зміни стану Т-лімфоцитів. У популяції Т-лімфоцитів можна виділити Т-хелпери (Т-х) та Т-супресори (Т-с). Т-х допомагають іншим імунним клітинам, продукуючи цитокіни, а Т-с можуть безпосередньо вбивати чужорідні та інфіковані клітини. Т-х за типом цитокінів, які вони продукують, поділяються на два типи: перший (Т-х1) та другий (Т-х2). Т-х1 продукують, наприклад, інтерферон-гамма (IFN- γ), інтерлейкін-2 (IL2) та фактор некрозу пухлин, що стимулюють клітинні реакції. Т-х2 виробляють такі цитокіни, як IL4, IL5, IL9, IL10, IL13, що беруть участь у гуморальних імунних відповідях [31].

Уперше концепцію вагітності як Т-х2 феномена, базуючись на експериментальних роботах, запропонував Wegmann у 1993 р. Перемикання продукції цитокінів з Т-х1 на Т-х2-тип відбувається під опосередковим впливом прогестерону через індукцію прогестероніндукованого блокуючого фактора (PIBF) у лімфоцитах [15–17]. Іншим механізмом впливу може бути плацентарне «втручання» в цитокінову продукцію [31, 41]. Так, було показано, що *in vitro* плацентарні та трофобластні клітини продукують речовини, що модулюють активність материнських Т-клітин [2, 3].

У механізмах збереження вагітності природні кілери (ПК) відіграють велику роль [19, 20]. Кількість ПК зменшується у вагітних у порівнянні з невагітними, а також суттєво зменшується продукція ними IFN γ . Такі зміни в кількості та активності ПК пов'язані з перемиканням від клітинного до гуморального типів імунної відповіді. Механізмами, що забезпечують процес виживання плода на фетоплацентарній межі, є:

- вибіркоче виділення (експресія) антигенів, що є важливими для взаємодії з імунокомпетентними клітинами;
- перевага певних цитокінів («лояльних» до зародка);
- локальна продукція специфічних імуносупресивних агентів.

Під час фази інвазії ембріона екстраворсинчастий трофобласт (ЕВТ) вступає в інтимний контакт з такими материнськими клітинами, як залозисті, стромальні, ендотеліальні та особливо материнські лейкоцити [10–12]. Популяція лейкоцитів складається з Т-клітин, макрофагів та великих гранульованих лейкоцитів – LGL (large granulated lymphocytes), або маткових ПК – мПК (LGL функціонально та за фенотипом належать до різновиду ПК). Частка Т-клітин становить 45% у проліферативній фазі та зменшується – у секреторній, абсолютна кількість їх залишається незмінною впродовж менструального циклу [11]. Материнські Т-клітини теоретично не можуть ні розпізнати, ні зруйнувати плодові клітини, які не мають антигенів класичних МНС молекул класу 1 та 2 [20].

В ендометрії кількість макрофагів, так само, як і Т-клітин, залишається постійною, збільшуючись лише в стадії десквамації. Коли відбувається імплантація, запускаються прозапальні процеси, місцеві лейкоцити активуються та залучається велика кількість фагоцитуючих клітин під впливом хемокинів. Більшість цих клітин, з яких велику частку становлять поліморфноядерні лейкоцити (нейтрофіли та еозинофіли), мають коротке життя і гинуть упродовж 1–3 днів [10, 11]. Дослідження на тваринних моделях показали, що ця фаза вагітності характеризується дією таких прозапальних цитокінів, як TNF- α , IL-1, IFN- γ [3]. Через декілька днів запалення зникає, дія прогестерону та інвазія бластоцисти (стадія розвитку ембріона) вик-

ликають зрушення балансу цитокінів з типу Т-х1 до Т-х2-типу [3].

Ключовою клітиною материнсько-плодових взаємин є мПК. Відомо, що мПК не можуть *in vitro* зруйнувати клітини трофобласта в І триместрі вагітності, але якщо їх короткий час витримати з ІЛ2, вони активізуються та стають здатними специфічно розпізнавати та вбивати клітини, які не мають або мають мало антигенів класу МНС 1 [37–39]. Виникає питання, яким чином плодови клітини уникають руйнації мПК *in vivo*, адже в ендометрії виявляється достатньо ІЛ2. Між 1996 та 1999 рр. як мінімум 5 незалежних груп дослідників прийшли до висновку, що захист від цитолізу, що спричинюється мПК, здійснюють молекули HLA-G та HLA-1b, що експресуються трофобластом. Були винайдені рецептори на мПК, які після взаємодії з HLA-G- та, ймовірно, з HLA-1b-антигенами можуть посылати специфічні гальмуючі сигнали [39]. Фізіологічна роль мПК полягає в контролі інтенсивності інвазії трофобласта. Однією з основних складових розвитку вагітності є успішна інвазія трофобласта.

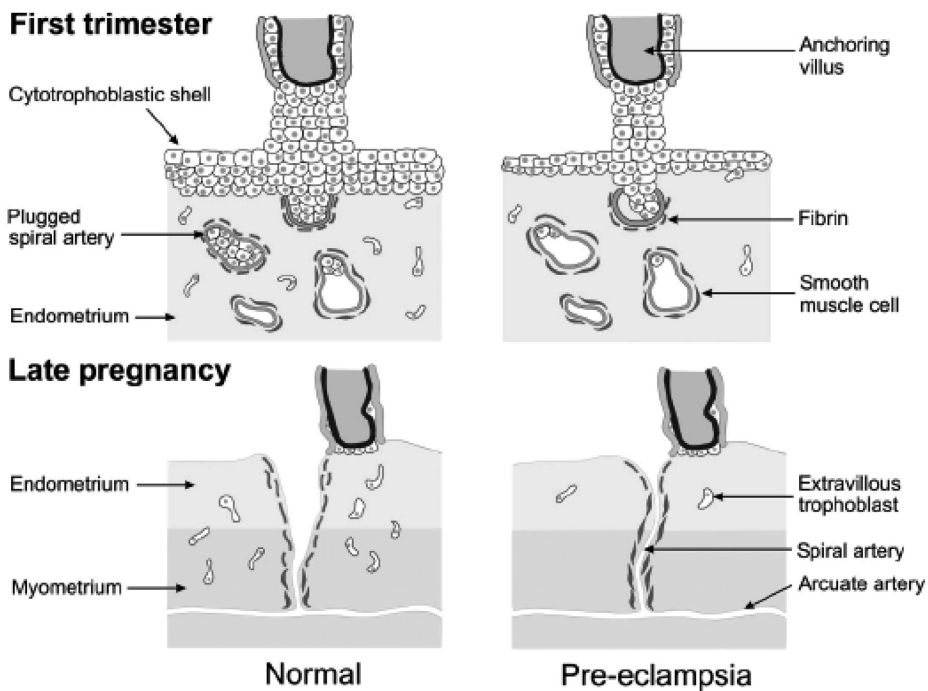
У людей спостерігається гемохоріальний тип плацентації, який потребує досить глибокого занурення ворсин хоріона до судинного шару стінки матки. Одразу після імплантації для розвитку плода потрібен стан відносної гіпоксигенації, який має зберігатися до терміну вагітності близько 9 тиж. Це забезпечується створенням за допомогою EVT масивного клітинного прошарку – «мушлі» – на рівні децидуальної оболонки. Клітини цієї «мушлі» не лише занурюються, прикріплюючи послід до материнських тканин, але й утворюють корки на верхівках матково-послідових артерій [13, 34–36]. Ці клітинні корки слугують своєрідним лабиринтовим ситом, що забезпечує повільне протікання плазми, а не цільної крові (малюнок). Наприкінці І триместру ці трофобластичні корки зникають, сприяючи вільнішому протіканню материнської крові до міжворсинчастих просторів плаценти і поступово забезпечуючи кровотік кризь усю плаценту [34–36]. Одночасно наприкінці І триместру,

починаючи з 10-го тижня вагітності, відбувається перебудова спіральних судин децидуального шару ендометрія, яка завершується лише в 16–20 тиж вагітності [26, 34].

На плодово-материнській межі у цьому процесі беруть участь активовані мПК децидуальної оболонки та клітини EVT. Клітини EVT спрямовано рухаються в глибину децидуальної оболонки, де вони за допомогою мПК нищать м'язові клітини спіральних судин, заміщуючи собою клітини, які зсередини вистилають ці судини. Таким чином, попередньо м'язові судини перетворюються на атонічні ємності, що необхідні для забезпечення потреб плода, що зростають, у кровопостачанні. І хоча наразі достеменно невідомо, які клітини є попередниками мПК, але, ймовірно, ПК, що циркулюють, можуть бути джерелом мПК. Залучення певних підкласів ПК з крові до ендометрія відбувається в лютеїнову фазу циклу та в ранні терміни вагітності під впливом хемоатрактантів та адгезивних молекул, що виділяються клітинами трофобласта, ендометріального ендотелію та строми [30].

Таким чином, з представлених даних видно, що незважаючи на те, що основні події, спрямовані на збереження ембріона, відбуваються на материнсько-плодовій межі, зміни в периферійній імунній системі (у крові) певною мірою їх віддзеркалюють. У випадках, коли наявні такі порушення, як підвищення кількості та/або активності ПК та/або відсутня адекватна активність Тх-2 та відповідних цитокінів, імунологічна толерантність до плодових алоантигенів не розвивається і це призводить до ЗПВ та втрати вагітності [21–23, 32, 33, 44, 46, 48]. Крім того, загрозою для вагітності є автоімунні процеси (наявність автоантитіл) [5–9, 14, 29, 45, 47].

Серед автоімунної патології з негативним репродуктивним прогнозом найбільш часто пов'язують антифосфоліпідний синдром (АФС) [14, 45, 47]. АФС – це автоімунне захворювання, що характеризується втратою ембріонів/плодів та/або тромбозами, та/або автоімунною тромбоцитопенією, що асоціюється з наявністю антитіл до негативно заряджених фосфоліпідів чи їхніх асоційованих



Зв'язок структур, які забезпечують меншу оксигенацію тканин, із пізнішим перебігом вагітності (наведено за даними Jauniaux E. et al. [25])

протеїнів плазми, в основному бета-2-глікопротеїну та циркулюючого антикоагулянту. В останні роки все частіше АФС пов'язують також із безпліддям та невдачами імплантації в циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), з перериванням вагітності [5, 53]. АФС може виявлятися у пацієнок без будь-якої іншої аутоімунної патології (первинний АФС), а може існувати в комбінації з іншими аутоімунними системними захворюваннями (вторинний АФС) [53]. Біологічні ефекти, медіаторами яких є антифосфоліпідні антитіла (АФА), складаються із взаємодії з ендотеліальними структурами, що порушують баланс простагландину E2 та тромбоксану; взаємодії з фосфоліпідами тромбоцитів, що сприяє підвищенню агрегаційних властивостей тромбоцитів; розрегуляції активації системи комплементу; взаємодії з фосфоліпідами (фосфатидилсерин) синцитію трофобласта, що, можливо, безпосередньо впливає на плацентарні структури [53].

Одне з чільних місць серед основних засобів імунотерапії посідає внутрішньовенне введення імуноглобуліну людини (Біовен моно) [9, 40, 49–52]. Імуномодуляція внутрішньовенним імуноглобуліном відбувається завдяки пасивно перенесеному блокуванню або антиідіотипними антитілами, блокадою Fc-рецептора, підсиленням супресорної Т-клітинної функції, зниженням В-клітинної функції та/або редукції активації компонентів комплементу, зниженням активності ПК і цитокинової продукції [40, 43]. Проведене у 1995 р. проспективне рандомізоване подвійне-сліпе дослідження ефективності внутрішньовенного введення імуноглобуліну щодо лікування самовільних викиднів показало, що цей метод у 4 рази ефективніший, ніж алогенна лейкоцитарна імунізація [51]. Проблема виявлення імунних зрушень як причини переривання вагітності та їх корекції ще недостатньо досліджена в літературі. Існують різні думки: від повного несприйняття до визнання імунної природи ЗПВ універсальною та намагання найширшого залучення імунотерапії до лікування цього ускладнення вагітності.

Метою цього дослідження було визначення частоти і структури імунних порушень у вагітних з безпліддям в анамнезі та ефективності їх імункорекції (Біовен моно).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 60 вагітних у ранніх термінах вагітності (6–12 тиж), в яких в анамнезі було безпліддя і яким проводилося його лікування різними методами, у тому числі і ЕКЗ. Ці вагітні становили основну групу (ОГ). Серед методів лікування безпліддя у 8 пацієнок (13,3%) проведено операції на придатках матки та на матці, у 8 (13,8%) – стимуляцію овуляції, у 11 (18,3%) – ВМІ, у 21 (35,3%) – допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), комбінація оперативних методів та стимуляції овуляції та/або контрольованої гіперстимуляції яєчників – у 12 (20%) пацієнок. Контрольну групу (КГ) становили 20 вагітних, в яких вагітність настала природним шляхом без використання будь-якого лікування. Усім пацієнткам проведено імунологічне дослідження. Імунограму виконували на 6–8-му тижнях вагітності методом триколірної проточної цитометрії на проточному цитофлюорометрі FACScan фірми «Becton–Dickinson» (США) з використанням моноклональних антитіл цієї ж фірми. Оцінювали характеристики таких показників: наявність і активність різних видів імунних клітин, їх абсолютна та відносна кількість, співвідношення різних субпопуляцій лейкоцитів, циркулюючих моноцитів і гранулоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+, CD3+CD5+), В-лімфоцитів (CD19+, CD19+CD5+), Т-лімфоцитів-хелперів (CD3+CD4+), Т-лімфоцитів цитотоксиків-супресорів (CD3+CD8+), імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+, співвідношення продукції цитокинів

лімфоцитами-хелперами CxCR3+/CxCR4+ (Tx1/Tx2), CD3-CD56+. Крім того, оцінювали експресію KIR-рецепторів (CD3-CD56+158a+) та HLA DR (CD3-CD56+HLA DR+), загальну активність НК-клітин, частку лізису й активність однієї НК-клітини, реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) у вигляді продукції цитокинів *in vitro*. АФА – антикардіоліпінові, антифосфатидилсеринові та антифосфатидилетаноламінові АФА класів IgG та IgM – визначали на 6–8-му тижні вагітності прямим твердофазовим імуоферментним методом ELISA. Значення АФА в одиницях GPL підраховували відповідно до стандартів Antiphospholipid Standartization Laboratory.

У 11 пацієнок з виявленими імунологічними порушеннями в схему лікування включено внутрішньовенну крапельну інфузію імуноглобуліну людини (ІГЛ) (Біовен моно – ЗАТ «Біофарма», Україна) на 9–12-му тижні вагітності по 200 мл (5% розчину 25 мл) упродовж 1–2 днів. Препарат не має тератогенної дії, має подвійну вірусінактивацію та відповідає вимогам ВООЗ щодо внутрішньовенних імуноглобулінів. Повторний курс проводили через 4 тижні за тією ж схемою.

Ефективність лікування контролювали за даними клінічної картини та результатами ультразвукового дослідження (УЗД), яке проводили на апараті експертного класу з інтравагінальним датчиком із частотою 7,5–9 мГц.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження імунограм виявили зрушення, що свідчать про неадекватність та/або запізнилу реакцію імунної системи матері (табл. 1) у 34 (56,7%) жінок з ОГ і 5 (25%) – з КГ (різниця статистично вірогідна). У 20 пацієнок такі зміни передували клінічним проявам ЗПВ (19 жінок ОГ та 1 – КГ).

У наших дослідженнях термін між забором крові для імунограм та виникненням клінічних ознак ЗПВ був від 1 до 5 днів. У 7 пацієнок (5 – ОГ, 2 – КГ) імунні зрушення виявлялися на тлі загрози викидня. У 12 пацієнок (10 – ОГ, 2 – КГ) з імунними зрушеннями клінічних ознак ЗПВ не спостерігалось. Потрібно відзначити, що в усіх 27 випадках (24 – ОГ, 3 – КГ) ЗПВ спостерігалися характерні імунологічні зсуви, але не в усіх пацієнок (10 – ОГ, 2 – КГ) з такими зрушеннями розвивалася ЗПВ.

АФА виявлено у 12 жінок (20%) ОГ та у 2 (10%) – КГ (табл. 2). В 4 випадках одночасно спостерігалися зрушення в імунограмах, що свідчили про активацію ПК та Tx1, а у 2 жінок відзначалося збільшення кількості В-клітин (CD19+CD5+). У 9 жінок (8 – ОГ, 1 – КГ) із збільшенням рівнів АФА констатовано ЗПВ.

Як видно з даних табл. 2, АФА також вірогідно частіше виявлялись у пацієнок з ОГ. Таким чином, імунологічні аномалії в цілому були виявлені у 44 жінок: у 37 (61,7%) ОГ та у 7 (35%) КГ. Різниця є статистично вірогідно. У 2 жінок

Таблиця 1

Дослідження імунограм у вагітних

Характеристика аномалій імунограми	Група пацієнок, абс. кількість (%)	
	ОГ, n=60	КГ, n=20
Збільшення кількості ПК	5 (8,3)	1 (5)
Збільшення активності ПК	7 (11,6)	1 (5)
Перевага Tx1-типу реакції	17 (28,3)	2 (10)
Комбінація збільшення кількості / активності ПК та Tx1-типу реакції	7 (11,7)	1 (5)
Усього	34 (56,7)*	5 (25)*

Примітка: * – p<0,05.

Таблиця 2

Виявлення АФА в жінок у групах спостереження

АФА	Група пацієнок, абс. кількість (%)	
	ОГ, n=60	КГ, n=20
Антикардіоліпінові	7 (11,6)	1 (5)
Антифосфатидилсерінові	5 (8,3)	1 (5)
Антифосфатидилетаноламінові	2 (3,3)	0
Усього	12 (20)*	2 (10)*

Примітка: * – p<0,05.

Таблиця 3

Ступінь ЗПВ за даними УЗД

Симптоми ЗПВ	ВВІГЛ "+", n=11 (%)	ВВІГЛ "-", n=12 (%)
Підоболонкова та/або підхоріальна гематома	4 (32,4)	8 (66,7)*
Кількість днів лікування	12,2±2,1	17,5±3,4*

Примітка: * – p<0,1.

одночасно виявлялись і алоїмунні, і аутоімунні зрушення. Серед 11 жінок, яким було проведено внутрішньовенне введення ІГЛ, в 1 пацієнтки вагітність перервалася, незважаючи на проведене лікування. У групі (12 пацієнок), де ІГЛ не застосовувався, переривання вагітності настало у 3 жінок. Ступінь ЗПВ (кількість днів лікування, наявність заоболонкової гематоми за даними УЗД) представлена в табл. 3.

Через невелику кількість спостережень різниця не є вірогідною, але відзначається тенденція (p<0,1) до покращення прогнозу виношування вагітності у жінок, яким в стандартну схему лікування було включено внутрішньовенне введення ІГЛ.

ВИСНОВКИ

Група пацієнок з безпліддям та з його лікуванням в анамнезі, у тому числі і методом ДРТ, є групою ризику виникнення імунних аномалій, що загрожують виношуванню вагітності. В алгоритм діагностики в цій групі пацієнок повинні бути включені такі тести, як імунограма, дослідження АФА. За умови раннього проведення цих тестів вони можуть бути предикторами ЗПВ на доклінічній стадії. Застосування імуноглобуліну нормального (Біовен моно) є ефективним методом лікування ЗПВ у пацієнок з імунними зрушеннями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Здановский В.М., Витязева И.И. Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (МВР) // Пробл. репрод. – 2000. – № 3.
2. Aarli A., Kristoffersen E.K., Jensen T.S., Ulvestad E., Matre R. Suppressive effect on lymphoproliferation in vitro by soluble annexin II released from isolated placental membranes // Am. J. Reprod. Immunol. – 1997. – V. 38. – P. 313–319.
3. Agarwal R., Loganath A., Roy A.C., Wong Y.C., Ng S.C. Effect of T_h helper 1 cytokines on secretion of T_h helper 2 cytokines by term trophoblast cells in culture // Gynecol. Endocrinol. – 2000. – V. 14. – P. 305–310.
4. Beer A.E. Immunology, contraception and preeclampsia // JAMA. – 1989. – V. 8. – P. 3184.
5. Beer A.E. New horizons in the diagnosis, evaluation and therapy of recurrent spontaneous abortion // Clin. Obstet. Gynecol. – 1986. – V. 13, № 1. – P. 115–124.
6. Beer A.E., Kwak J.Y., Ruiz J.E. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles // Am. J. Reprod. Immunol. – 1996. – V. 35, № 4. – P. 376–382.
7. Clinical utility of antiphospholipid antibodies? A negative study with power / Beer A.E., Kwak J.Y.H., Beaman K.D., Gilman-Sachs A. // Fertil. Steril. – 1998. – V. 69, № 1. – P. 166–168.
8. Endometrial antibodies in serum and peritoneal fluid of infertile patients with and without endometriosis / Badaway S.Z., Cuenza V.,

- Frelich H., Stefanu C. // Fertil. Steril. – 1990. – V. 53, № 5. – P. 930–932.
9. Beneficial effect of intravenous gammaglobulin in patients with complement – mediated autoimmune thrombocytopenia due to IgM-antiplatelet antibodies / Brand A., Witvliet M., Claas F. et al. // British J. Haematol. – 1988. – V. 68. – P. 507–511.
10. Granulated lymphocytes in human endometrium: Histochemical and immunohistochemical studies / Bulmer J.N., Morrison I., Longfellow M. et al. // Hum. Reprod. – 1991. – V. 6. – P. 791–798.
11. Bulmer J.N. Cellular constituents of human endometrium in the menstrual cycle and early pregnancy / Bronson R.A., Alexander N.J., Anderson D. et al. (ed.). Reproductive Immunology, Blackwell Science Oxford, 1996. – P. 212–239.
12. Bulmer J.N., Longfellow M., Ritson A. Leukocytes and resident blood cells in endometrium // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1991. – V. 622. – P. 57–68.
13. Burton G.J., Jauniaux E., Watson A.L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd Collection revisited // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 181. – P. 718–724.
14. Carson S., Bellios E. Antiphospholipid Syndrome // Copyright 2005, – e Medicine. com. inc.
15. Localization of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10 at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/Fas ligand interaction for a successful allogeneic pregnancy / Chaouat G., Cayol V., Mairovitz V., Dubanchet S. // Am. J. Reprod. Immunol. – 1999. – V. 42. – P. 1–13.
16. Evidence that the expression of progesterone-induced blocking factor by maternal T-lymphocytes is positively correlated with conception / Check J.H., Arwitz M., Gross J., Szekeres-Bartho J., Wu C.H. // Am. J. Reprod. Immunol. – 1997. – V. 38. – P. 6–8.
17. Chernyshov V., Slukvin I., Bondarenko G. Phenotypic characterization of CD7+, CD3+ and CD8+ lymphocytes from first trimester human decidua using two-color flow cytometry // Am. J. Reprod. Immunol. – 1993. – V. 29. – P. 5–16.
18. Chernyshov V., Vodyanik M., Pisareva S. Lack of soluble TNF-receptors in women with recurrent spontaneous abortion and possibility for its correction // Am. J. Reprod. Immunol. – 2005. – V. 54. – P. 284–291.
19. Clifford K., Flanagan A.M., Regan L. Endometrial CD56+natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study // Hum. Repr. – 1999. – V. 14, № 11. – P. 2727–2730.
20. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56 bright subset Cooper M.A., Fehniger T.A., Turner S.C., Chen K.S., Ghaheri B.A., Ghayur T., Carson W.E., Caligiuri M.A. // Blood. – 2001. – V. 97, 10. – P. 3146–3151.
21. Coulam C.B., Clark D.A., Beer A.E. Report from ethics committee for immunotherapy // Am. J. Reprod. Immunol. – 1992. – V. 28. – P. 3–5.
22. Current clinical opinions for diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion. Clinical Guidelines Recommendation Committee for Diagnosis and Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion / Coulam C.B., Clark D.A., Beer A.E., Kutteh W.H., Silver R., Kwak J., Stephenson M. // Am. J. Reprod. Immunol. – 1997. – V. 38, № 2. – P. 57–74.
23. Systemic CD56+ cells can predict pregnancy outcome / Coulam C.B., Goodman C., Roussev R.G. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 1995. – V. 33. – P. 40–46.
24. Coulam C.B. Immunotherapy for treatment of recurrent spontaneous abortion / Immunology of Human Reproduction. – Kurpisz M., Fernandez N. (eds.). – London: Bios Scientific Publishers, 1995. – P. 425–442.
25. Crispi F., Dominguez C., Llubra E., Martin-Gallan P., Cabero L., Gratacos E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195. – P. 201–207.
26. Suptressor cell function after intravenous gammaglobulin treatment in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura Delfraissy J.F., Tchernia G., Laurian Y. et al. // Br. J. Haematol. – 1985. – V. 60. – P. 315–322.
27. Immunoregulatory properties of a low molecular weight compound obtained from human placental cultures Djan V., Menu E., Thibault G., Ropert S., Chaouat G. // Am. J. Reprod. Immunol. – 1996. – V. 36. – P. 11–24.
28. Patterns of antiphospholipid antibody specificities / Gilman-Sachs A., Lubinski D., Beer A.E., Brend S., Beaman K.D. // J. Clin. Lab. Immunol. – 1991. – V. 35, 2. – P. 83–88.
29. Gismondi A., Santoni A. Migration of NK cells In: Badolato R., Sozzani S (eds) Lymphocyte trafficking in Health and Disease/ Birkhauser. – Verlag, Basel. – 2006. – P. 95.
30. Production of pro- and anti-inflammatory cytokines of human placental trophoblasts in response to pathogenic bacteria / Griesinger G., Saleh L., Bauer S., Husslein P., Knofler M. // J. Soc. Gynecol. Invest. – 2000. – V. 8. – P. 334–340.
31. Hill J.A., Melling G.C., Johnson P.M. Immunohistochemical studies of human uteroplacental tissues from first trimester spontaneous abortion // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – V. 173. – P. 90–96.
32. Hill J.A., Polgar K., Anderson D.J. T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion // JAMA. – 1995. – V. 273. – P. 1933–1936.
33. Jauniaux E., Gulbis B., Burton G.J. The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus: a review // Placenta-Trophoblast Res. – 2003. – Vol. 24. – S86–S93.
34. Jauniaux E., Hempstock J., Greenwood N., Burton G.J. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies // Am J. Pathol. – 2003. – Vol. 162. – P. 115–125.
35. Jauniaux E., Poston L., Burton G.J. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution // Human Reproduction Update. – 2006. – Vol. 12. – N 6. – P. 747–755.
36. King A., Gardner L., Loke Y.W. Co-stimulation of human decidual natural killer cells by interleukin-2 and stromal cells // Hum. Repr. – 1999. – V. 14, № 3. – P. 656–663.
37. King A., Loke Y.W. Human trophoblast and JEG chorioncarcinoma cells are sensitive

- lysis by IL2 stimulated decidual NK cells // *Cell. Immunol.* – 1990. – V. 129. – P. 435–448.
39. King A., Loke Y.W. On the nature and function of human uterine granular lymphocytes // *Immunol. Today.* – 1991. – V. 12. – P. 432–435.
40. Kimberly R.P., Salmon J.E., Bussell J.B. Modulation of mononuclear phagocyte function by intravenous gammaglobulin // *J. Immunol.* – 1987. – V. 132. – P. 745–750.
41. Tryptophan degradation by human placental indoleamine 2, 3-dioxygenase regulates lymphocyte proliferation / Kudo Y., Boyd C.A., Sargent I.L., Redman C.W. // *J. Physiol.* – 2001. – V. 535 (Pt. 1). – P. 207–215.
42. Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy Kuhnert M., Strohmeier R., Stegmuller M., Halberstadt E. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1998. – V. 76. – P. 147–151.
43. Interaction of C3 and C3b with immunoglobulin / Kulisc J., Rajnavolgye E., Fust G., Gergely J. // *J. Mol. Immunol.* – 1983. – V. 20. – P. 805–810.
44. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+ and CD 19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses / Kwak J.Y., Beaman K.D., Gilman-Sachs A. et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1995. – V. 34. – P. 93–99.
45. Biological basis of fetoplacental antigenic determinants in the induction of antiphospholipid antibody syndrome and recurrent pregnancy loss / Kwak J.Y., Beer A.E., Cubillos J., Sandoval P., Mendoza J.C., Espinel F. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1994. – V. 7, № 731. – P. 242–245.
46. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF / Kwak J.Y., Chung-Bang H.S., Ng S.C., Ntrivalas E.I., Mangubat C.P., Beaman K.D., Beer A.E., Gilman-Sachs A. // *Hum. Reprod.* – 2003. – V. 18, № 4. – P. 767–773.
47. Autoantibodies in women with primary recurrent spontaneous abortion of unknown etiology / Kwak J.Y.H., Gilman-Sachs A., Beaman K.D., Beer A.E. // *J. Reprod. Immunol.* – 1992. – V. 22. – P. 15–31.
48. Reproductive outcome in women with recurrent spontaneous abortion of alloimmune and autoimmune causes : preconception versus postconception treatment / Kwak J.Y.H., Gilman-Sachs A., Beaman K.D., Beer A.E. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – V. 166. – P. 1787–1795.
49. Elevated peripheral blood natural killer cells are effectively downregulated by immunoglobulin G infusion in women with recurrent pregnancy abortions / Kwak J.Y., Kwak F.M., Ainbinder S.W., Ruiz A.M., Beer A.E. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – V. 35. – P. 363–369.
50. Immunoglobulin G infusion treatment for women with recurrent spontaneous abortions and elevated CD56+ natural killer cells / Kwak J.Y., Kwak F.M., Gilman-Sachs A., Beaman K.D., Cho D.D., Beer A.E. // *Early Pregnancy.* – 2000. – V. 4, № 2. – P. 154–164.
51. Intravenous immunoglobulin infusion therapy in women with recurrent spontaneous abortions of immune etiologies / Kwak J.Y., Quilty E.A., Gilman-Sachs A., Beaman K.D., Beer A.E. // *J. Reprod. Immunol.* – 1995. – V. 28, № 3. – P. 175–188.
52. The influence of intravenous immunoglobulin treatment on maternal immunity in women with unexplained recurrent miscarriage / Maruyama T., Makino T., Iwasaki K., Sugi T., Saito S., Umeuchi M., Ozawa N., Matsubayashi H., Nozawa S. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1994. – V. 31. – P. 7–18.
53. Antiphospholipid antibodies and antibodies to tissue factor pathway inhibitor in women with implantation failures or early and late pregnancy losses / Matinuzzo M., Iglesias
- Varela M.L., Adamchuk Y., Broze G.J., Forastiero R. // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – № 3 (11). – P. 2587–2589.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

КАК БРОСИТЬ КУРИТЬ БУДУЩЕЙ МАМЕ?

По сообщению "Associated Press", одна из 10 беременных женщин курит. Новые исследования показали, что курящие дамы страдают от тяжелой депрессии.

Современная наука считает, что следует все чаще проводить проверки психики беременных курильщиц, чего в последнее время многие из них требуют сами. Проблема наблюдается также и в том, что, понимая весь вред курения,

беременные женщины все-таки не бросают этой привычки. По американской статистике курят около 12% беременных женщин. Чаще всего они менее образованы и из более бедных слоев общества.

Около 45 млн. американцев (1 из 5 взрослых) курят. Бросить эту привычку удастся примерно на 3-5 попытку. Ученые говорят, что еще сложнее сделать это в состоянии депрессии или беспокойства.

Врачи рекомендуют старый антидепрессант Велбутран, или Зибан, как хорошее средство против курения. На самом деле курение во время беременности увеличивает риск не доносить ребенка, родить слабого малыша. Однако, курящим будущим мамам медики боятся прописать даже никотиновый пластырь.

www.immucor.ru