УДК [618.3-022-053.13/.31:612.017.1]-037-0708084

Выговская Л.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Vygivska L.

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

**Современные представления о роли иммунологических факторов в патогенезе, диагностике, прогнозировании и профилактике развития внутриутробной инфекции (Обзор литературы)**

**Current views on the role of immunologic factors in pathogenesis, diagnosis, prognosis and prevention of intrauterine infection (Literature review)**

**Сообщение I. Особенности состояния иммунитета и неспецифической резистентности организма беременных с урогенитальной инфекцией**

**Statement I. Characteristics of immunity and non-specific resistance in pregnant patients with urogenital infection**

Резюме:

В настоящее время внутриутробная инфекция остается важнейшей проблемой не только акушерства, перинатологии и педиатрии, но и здоровья нации в целом, являясь одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. В обзоре проанализированы современные представления о роли иммунной системы в патогенезе ВУИ, возможности профилактики и коррекции ее нарушений при урогенитальной инфекции беременных.

Ключевые слова: беременность, урогенитальные инфекции, иммунитет.

**Resume**

Intrauterine infection is currently considered the most critical problem not only for obstetrics, perinatology and pediatrics but also for the well-being of the nation as a whole as it remains one of the main reasons of perinatal morbidity and mortality. The review presents current views on the role of immune system in pathogenesis of intrauterine infection, possibility of prevention and correction of its impairments in urogenital infections of pregnant patients.

Key words: pregnancy, urogenital infections, immunity

В последние годы вопросы патогенеза различных осложнений гестации рассматриваются с позиции клинической иммунологии. Как известно, беременность – физиологический процесс, во время которого действуют особые механизмы «иммунологического парадокса», регулирующие взаимоотношение между аллогенными организмами [1,2]. Во время беременности иммунная система матери проявляет толерантность к антигенным структурам плода, благодаря чему не происходит его отторжения. Это связано с наличием плацентарного барьера, с низкой плотностью антигенов гистосовместимости на клетках трофобласта, а также с супрессорной направленностью иммунных реакций в системе мать-плод [3,4]. Однако толерантность к плоду является мультифакторным феноменом, природа которого до настоящего времени остается в стадии изучения. В то же время беременность, сопровождаемая неспецифической «транзиторной» иммуносупрессией, которая является системным проявлением реактивности женского организма, способствует повышению его чувствительности к воздействию неблагоприятных факторов, в результате чего иммунные механизмы могут стать причиной, приводящей к развитию перинатальной патологии и даже гибели плода. Следовательно, данная гомеостатическая система играет активную роль в возникновении осложнений гестационного процесса на всем его протяжении, а нарушения иммунитета являются наиболее ранним признаком неблагоприятных изменений в организме под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. Риск развития патологии у плода и новорожденного зависит от степени выраженности и характера изменений в иммунной системе матери [5,6].

В последние годы среди причин неблагоприятных исходов беременности широко обсуждается роль урогенитальной инфекции, сопровождающейся воспалительным процессом, в основе которого лежит высокоинтегрированный иммунный ответ. Любое инфекционное заболевание независимо от характера возбудителя сопровождается активацией иммунной системы [7].

Известно, что состояние резистентности к инфекции формируется с помощью многочисленных реакций иммунной системы, основная функция которой заключается в распознавании и элиминации инфекционных агентов, а также продуктов их жизнедеятельности [8]. Под действием инфекционных агентов происходят изменения в иммунной системе, которые способствуют хронизации инфекции и развитию вторичной иммунной недостаточности у беременных женщин. Иммунопатологические реакции вызывают дестабилизацию всего гомеостаза и создают благоприятную основу для периодического обострения инфекционно-воспалительных заболеваний, а неспособность организма беременной к адекватному иммунному ответу является причиной патологического течения беременности и может спровоцировать ее прерывание на любом сроке [9]. Именно эту категорию беременных женщин выделяют в группу риска по развитию внутриутробной инфекции (ВУИ), которая является одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности [10-12].

ВУИ представляет собой сложную диагностическую проблему, которая связана с полиэтиологичностью патологии и, как результат, наличием выраженного полиморфизма неспецифических клинических проявлений ее, поэтому до сих пор остается неясным, почему одни и те же инфекционные агенты вызывают тяжелое поражение плода или невынашивание беременности, а, в других случаях – практически не влияют на ее течение. Учитывая тот факт, что любое инфекционное заболевание независимо от характера возбудителя сопровождается активацией иммунной системы, изучение иммунных взаимоотношений ее компонентов при беременности, осложненной урогенитальной инфекцией, является одним из наиболее перспективных направлений в исследовании патогенеза ВУИ [13,14]. Последнее связано с тем, что при ее возникновении возможности иммунной системы ограничены в силу неспособности к своевременному распознаванию и уничтожению этиологического агента инфекции, поскольку иммунные ответы организма на неэмбриональные антигены при гестационном процессе ослаблены [15].

Репродуктивный статус беременной и иммунный статус плода отличаются высокой напряженностью механизмов иммуносупрессиии и низкой цитотоксичностью, что облегчает возникновение инфекционного процесса у последнего при наличии инфекционных очагов у матери [16,17].

Как было сказано выше, воздействие инфекционных патогенных факторов на макроорганизм не всегда приводит к развитию внутриутробной инфекции. По мнению [18] лишь в случае формирования вторичного иммунодефицита по клеточному и гуморальному звеньям иммунитета или комбинированной недостаточности специфических иммунных механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности возникает активизация патогенной и условнопатогенной микрофлоры.

Состояние специфических иммунных механизмов защиты беременных, предопределяющих возможность ВУИ плода, трудно оценить, поскольку иммунный статус человека лабилен, ему присущ физиологический полиморфизм, и состояние данной гомеостатической системы определяется совокупностью взаимосвязанных факторов, а именно, биологическими особенностями возбудителя, дозой инфекционного агента в организме, иммунореактивностью матери и сроком гестации [19,20]. Поэтому однотипных изменений со стороны иммунной системы на антигенную стимуляцию инфекционных агентов при ВУИ наблюдаться не может.

Данные литературы свидетельствуют о том, что при нормальном течении гестационного периода формирующийся физиологический иммунодефицит при благоприятном локальном фоне со стороны иммунной системы матери обусловлен наличием гормонального дисбаланса, связанного с изменением функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной системы, секреция которых при беременности резко возрастает [21]. Однако, при наличии у беременной патологии, в частности, инфекции, иммунные эффекторные механизмы, находящиеся под воздействием гонадотропинов и половых гормонов на локальном уровне, являются критическими для успешной имплантации [22].

Иммуносупрессирующим действием обладает также ряд гормонов и цитокинов, продуцируемых плацентой – трансформирующий фактор роста β-интерлейкин 1(IL-1), блокирующие процессы пролиферации активированных лимфоцитов, обеспечивая тем самым защиту плода от иммунного цитолиза и играющие важную роль в местной (хориальной) иммуносупрессии [33,34]. Плацента и плод синтезируют также альфафетопротеины, уромодулин, белковый фактор трофобласта, эстрогены, АКТГ, кортизол, простагландин Е, которые вызывают развитие иммуносупрессии и, тем самым, с одной стороны, подавляют иммунные реакции отторжения плода, а, с другой – облегчают развитие ВУИ при проникновении инфекции через плацентарный барьер [23].

По данным ряда авторов, для беременных с наличием УГИ характерно подавление клеточного звена иммунитета и отсутствие адекватной реакции со стороны гуморального, что является одним из звеньев в патогенезе внутриутробного инфицирования. Так, [24,25] указывают на снижение абсолютного содержания общего количества тимусзависимых (CD3+) лимфоцитов за счет значительного уменьшения Т-хелперов (CD4+). По мнению других исследователей при беременности прежде всего изменяется соотношение регуляторных лимфоцитов в сторону супрессорных (CD8+) субпопуляций [26].

До недавнего времени считалось, что супрессирующие функции в иммунном ответе обеспечиваются одной субпопуляцией CD8+Т-лимфоцитов-супрессоров, однако, в настоящее время взгляды на механизмы супрессии при беременности изменились, при этом определена роль CD8+ Т-лимфоцитов, включающих цитотоксические субпопуляции и клетки – продуценты лимфокинов [27]. В то же время иммуносупрессирующие эффекты возникают в процессе антагонистического взаимодействия различных субпопуляций CD4+Т-лимфоцитов-хелперов (Th1, Th2, ) и продуцируемых ими цитокинов [28].

Тип иммунного ответа зависит от активности Т-хелперов. Th1 секретируют, преимущественно, провоспалительные цитокины, принимающие участие в реализации клеточного звена иммунитета, дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров (NK-клетки), противовирусной и антибактериальной защите. Наиболее важные из них – TNFα, гамма-интерферон, IL-2. Представление об абортивном действии этих цитокинов в последнее время претерпело изменения. Раньше считалось, что они обладают цитостатическим и цитолитическим влиянием на трофобласт [29]. Согласно современным представлениям под их влиянием происходит активация внутрисосудистой коагуляции во вновь образовавшихся материнских сосудах [30]. Th2 синтезируют противовоспалительные интерлейкины, обеспечивающие преимущественно гуморальные типы реакций – IL-4, IL-5, IL-6 , IL-10. Увеличение продукции цитокинов Th2 влечет за собой повышение выработки иммуноглобулинов и, таким образом, они оказывают влияние на гуморальный иммунитет [31].

При беременности возникает уникальное новое равновесие состояния между специфическим и неспецифическим иммунитетом матери, при котором центральной клеткой иммунологической адаптации становится не лимфоцит, а моноцит. Именно факторы естественного иммунитета направляют специфический иммунный ответ по Th1 (клеточному, воспалительному) или Th2 (гуморальному, иммунному) пути [1, 3].

На ранних сроках беременности популяция лимфоцитов децидуальной оболочки представлена тремя основными классами клеток: CD56+ NK-клетками, CD3+-T-лимфоцитами и CD14+-макрофагами [3]. Эти клетки участвуют в модулировании иммунного ответа матери по отношению к плаценте в направлении развития цитотоксического хелперного ответа 1 типа или супрессивного и стимулирующего рост хелперного ответа 2 типа.

Активные процессы, направленные на локальную иммуносупрессию, осуществляются в течение всей беременности (до последних недель) в фето-плацентарном комплексе (ФПК) [32]. При нормальном течении гестации в результате преобладания Th2 в эндометрии цитокиновый баланс смещается в сторону иммуносупрессорных цитокинов (IL-4, IL-10, трансформирующий фактор роста β - TGFβ), ингибирующих реакции клеточного иммунитета и стимулирующих выработку блокирующих антител, скрывающих антигены трофобласта от распознавания иммунной системы матери. Оба цитокина – IL-4 и IL-10 подавляют функцию Th1, уменьшая продукцию IL-2, гамма-интерферона и ФНОα, а TGFβ оказывает мощный иммуносупрессивный эффект на NK-клетки (CD56+, CD16+), снижая их потенциал как возможных реализаторов выкидыша [33].

Функция NK-клеток крайне важна в борьбе против вирусных и бактериальных инфекций. В период имплантации количество NK-клеток существенно возрастает в месте имплантации, и они представляют собой доминирующий клеточный пул материнских иммунных клеток в децидуальной мембране на ранних сроках беременности [34,35]. Однако децидуальные NK-клетки фенотипически и функционально отличаются от NK-клеток периферической крови, большая часть которых экспрессирует на своей поверхности CD16+ маркер, но плохо - CD56+, и функционально CD16+ NK-клетки являются более высоко цитолитической субпопуляцией. И, наоборот, большая часть децидуальных клеток активно экспрессируют на своей поверхности CD56+ молекулу, и такие клетки являются хорошими продуцентами цитокинов. 70% от общего числа иммунокомпетентных клеток децидуа представлены CD56+ brightCD16 - клетками. Последние в нужный момент выступают как первая линия защиты, предотвращая распространение инфицирования плода за счет продукции гамма-интерферона и цитолитической активности [36].

Th1 и Th2 находятся в антагонистических отношениях. Гиперфункция Th1, возникающая при наличии инфекции, может привести к воспалению эндометрия и прерыванию беременности [37]. Установлено, что при клинических проявления инфекции урогенитального тракта изменяется баланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону провоспалительного (Th1) ответа [38].

Изменение цитокинового профиля при инфекции является отражением разных типов иммунных реакций, а наличие цитокинового дисбаланса – характерная черта инфекционных заболеваний человека. Нарушение в цитокиновой сети, связанное с персистенцией патогенов в организме, отрицательно влияет на течение беременности [39].

Несмотря на многочисленные данные о состоянии гуморального звена иммунитета беременных из группы риска по ВУИ единого мнения по поводу его нарушений нет. Как известно, иммуноглобулины выполняют важную роль посредников в каскадном развитии иммунного ответа и частично могут обуславливать интенсивность эффекторных ответов клеточного иммунитета по инактивации и элиминации вирусных, бактериальных и грибковых антигенов. Изменения в иммунном статусе беременных с инфекционной патологией характеризуются развитием дисглобулинемии. Однако ряд авторов вообще не выявили достоверных изменений уровня иммуноглобулинов в периферической крови. По мнению [40] у женщин групп риска имеет место повышение концентрации в крови IgM и IgA с одновременным нарастанием уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), в то время как в работе[41] отмечено снижение уровня Ig G и М у беременных с хроническими очагами инфекции. По мнению [42] уменьшение концентрации Ig G может быть обусловлено участием его в формировании ЦИК, увеличенное количество которых указывает на активное связывание поступающих в кровоток антигенов.

Известно, что иммунокомплексные реакции развиваются при недостаточности клиренса ЦИК и при определенных условиях эти комплексы становятся патогенными для организма, фиксируются в тканях, отслаивают эндотелий и осаждаются на базальной мембране. Важным условием апатогенности ЦИК является их быстрая элиминация из кровяного русла, обусловленная хорошо функционирующей макрофагально-фагоцитарной системой (МФС) [43].

Физиологическое течение беременности обеспечивается соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в организме матери, в реализации которых не последнюю роль играет система фагоцитарных клеток [44].

С одной стороны клетки МФС осуществляют защитную функцию в условиях функциональной перестройки всех органов и систем организма беременной женщины путем выработки цитотоксических агентов, а с другой – выполняют важную регуляторную функцию, секретируя универсальные медиаторы межклеточных взаимодействий – цитокины [31]. Поэтому активация фагоцитов является необходимым этапом антибактериальной и противовирусной защиты [45]. Функциональная активность лейкоцитов крови наиболее адекватно отражает уровень иммунореактивности организма, так как она детерминирована генетически и поддерживается механизмами гемостатической регуляции. Являясь мощными эффекторами, фагоциты представляют собой стратегический «узел связи», через который формируются все реакции крови на воздействие эндогенных и экзогенных факторов.

Наиболее ярким проявлением функциональной активности фагоцитирующих нейтрофилов является «кислородный взрыв», т.е. выработка активных форм кислорода (АФК), играющих важную роль в защите организма от инфекции. В работе [46] показано, что у беременных с урогенитальной патологией наблюдалось уменьшение продукции активных форм кислорода в сыворотке крови, свидетельствующее о снижении функциональной активности фагоцитарных клеток.

Одной из проблем акушерства на сегодняшний день является плацентарная недостаточность у беременных с неблагополучным инфекционно-воспалительным фоном и с последующей реализацией внутриутробной инфекции, поскольку такое сочетание для плода и новорожденного является наиболее неблагополучным.

Хроническая персистирующая инфекция в организме матери способствует постоянному поддержанию уровня внутрисосудистых гранулоцитов и моноцитов в активном состоянии, что является одним из ключевых моментов развития воспалительного процесса и в значительной степени обеспечивается активными формами кислорода. Привлекаемые цитокинами в инфицированные ткани циркулирующие нейтрофилы активируются при встрече с микроорганизмами, захватывая их в фагосомы, где последние подвергаются воздействию высоких концентраций АФК, а также антимикробных пептидов и ферментов. Низкая активность гранулоцитов может служить одним из предикторов ВУИ [47].

Данные последних лет показали, что в развитии воспалительного процесса ФП-системы ведущая роль принадлежит не моно-, а сочетанной урогенитальной инфекции [48]. Мало- и даже бессимптомные бактериально-вирусные инфекции у беременнных могут стать причиной выраженной плацентарной недостаточности, приводящей к гипотрофии плода, внутриутробной гибели или тяжелой инвалидизации ребенка.

Важную роль в развитии данной патологии отводят иммунным изменениям, приводящим к нарушению плацентарного кровообращения [49]. В работе показано, что доминирующие позиции в развитии ПН занимают герпес-вирусы и хламидии. Отмечено достоверное повышение уровней неоптерина, TNFα, соотношения IL-2/IL4 по сравнению с физиологической беременностью, что является отражением активации клеточного иммунитета и изменения профиля иммунной альтерации. Полученные данные свидетельствуют о возможном вовлечении Th1 типа иммунного ответа в патогенез плацентарной недостаточности.

Определенный интерес в изучении патогенеза ФПН представляют исследования баланса про- и противовоспалительных цитокинов. В работе [50 ] показано, что иммунные нарушения проявляются усилением продукции TNFα при одновременном снижении уровней IL-4, IL-10, IL-13. Авторы делают вывод, что формирование ФПН ассоциировано с иммунными дисфункциями, возникающими во II триместре беременности, а полученные данные в отношении цитокинового профиля можно использовать в качестве дополнительных предикторных факторов при создании диагностической модели, эффективной в прогнозе вероятного риска развития ФПН.

Согласно современным представлениям о формировании и функционировании фетоплацентарного комплекса важная роль отводится оптимальному влиянию факторов роста и запрограммированной клеточной гибели [51-55].

Плацентарная недостаточность является распространенным осложнением гестации. В ранние сроки нарушение плацентации приводит к самопроизвольным выкидышам и неразвивающейся беременности [56], а в поздние – к фетоплацентарной недостаточности, синдрому задержки развития плода и его гипоксии [57]. По данным литературы плацентарная недостаточность и синдром задержки развития плода более чем в 60% случаев наблюдается у беременных, перенесших вирусную и бактериальную инфекции [58].

В последнее время в работах ряда авторов появляются данные, позволяющие предположить, что в основе нарушений функций фетоплацентарной системы при СЗРП лежат изменения механизмов иммунорегуляции гестационного процесса. В этих исследованиях было показано, что при СЗРП в периферической крови матери и в децидуальной оболочке плаценты нарушается соотношение клеточных популяций лимфоцитов, изменяется характер экспрессии ряда активационных и адгезионных молекул, усиливается продукция иммуноглобулинов и аутоантител, снижается содержание лимфоцитов, експрессирующин молекулы Fas, изменяется функциональная активность фагоцитарных клеток, нарушается синтез и продукция цитокинов [59].

Как указывалось выше, гестационная иммуносупрессия является приобретенным функциональным состоянием иммунной системы, при котором значительно ослабляется ответ на слабые раздражители, но сохраняется высокий уровень реактивности - на сильные. Биологический смысл такой адаптации заключается в том, что снижение цитотоксической активности благоприятно сказывается на процессе вынашивания генетически чужеродного плода.

В последние годы сформировался новый подход к пониманию механизмов противоинфекционной защиты. Речь идет о врожденной компоненте иммунной системы, который особенно важен для развития плода, когда система адаптивного и приобретенного иммунитета еще не сформирована. Особое значение в противоинфекционной защите приобретает специфичная для этого периода структура – плацента, которая осуществляет не только барьерную функцию, но и участвует в противомикробной защите [60].

Иммунологическая защита против различных патогенов осуществляется в результате скоординированной работы врожденной и адаптивной систем иммунитета. Внедрение в организм матери инфекционных агентов в малых количествах не вызывает реакции лимфоцитов. При хронической инфекции запускается механизм полноценной активации Т-лимфоцитов и неспецифического (врожденного) иммунитета. Защита плода от инфекции обеспечивается прежде всего факторами неспецифической резистетности и специфического иммунитета со стороны материнского организма. Неспецифические факторы защиты, являясь филогенетически более древними, участвуют в защитно-приспособительных реакциях, опережая иммунные факторы. Иммунологическая защита против различных патогенов осуществляется в результате скоординированной работы врожденной и адаптивной систем иммунитета. Нарушение взаимодействия в гисто-иммунологических эпителиальных и плацентарных барьерах с различными инфекционными агентами сопровождается развитием инфекционного процесса у плода.

Таким образом, все вышеизложенное в данном обзоре не оставляет сомнения в том, что предшествующий иммунодецицит физиологического характера или индуцируемый ранее на фоне патогенных факторов, в частности, УГИ, создает благоприятную основу для развития ВУИ. Наличие инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта у матерей во время беременности способствует длительной антигенной стимуляции иммунной системы плода, что может приводить к нарушению формирования иммунного ответа у новорожденных. Эти нарушения - несоответствие клеточных и гуморальных реакций, изменение состава и биологических свойств патогенных факторов – вирусов, микроорганизмов, грибов, простейших, вызывают у новорожденных похожие по клиническому течению, но различные по патогенезу заболевания.

Литература

1. Сухих Т.Г., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: РАМН, 2003.-400с.

2. Moffett A. Loke Y.W. Tte immunological paradox of pregnancy: a reappraisal. Placenta, 2004.-24.-P.1-8.

3. Сотникова И.Ю. Иммунные аспекты беременности // Russ.J.Immunol.-2005.-Vol 9, Suppl.2.-P.64-79.

4. Htinen C.,Thellin O. Pregnancy of the immunes system: between tolerance and rejection // Toxicology.-2003.- N185.-P.179-184.

5. Гузов И.И. Иммунобиология и иммунопатология беременности. // Новости прикладной иммунологии и аллергологии.-2003.-№7.-С. 3-6.

6. Посисеева Л.В. Иммунология беременности / Л.В.Посисеева, Н.Ю.Сотникова // Акушерство и гинекология.-2007.-№5.-С.42-45.

7. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. 2012.- №1.- С. 23-27.

8. Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М.: Медицина, 2010.-752с.

9. Макаров О.В., Озолиня Л.А., Сумеди Т.Н. Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008.-№6.-С.28-32.

10. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под ред. О.В.Макарова, В.А,Алешкина, Т.Н. Савченко.-2-е изд.-М.: МЕДпресс-информ, 2009.-464с.

11. Фризе К, Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. Пер. с нем. М.: Медицина, 2003.- 424с.

12. Yoncalves L.F., Chaiworapodsa T., Romero R. Intrauterine infection and prematurity. Ment. Refard. Dev. Disobil. Re. Rev.-2002.-8.-P.3-13.

13. Кан Н.Е. Диагностика внутриутробной инфекции в современных условиях (обзор литературы). // Проблемы репродукции, 2004.-№5.-С.42-46.

14. Роль иммунологических факторов в диагностике и прогнозировании внутриутробных инфекций плода / Л.Д. Андросова // Клиническая лабораторная диагностика, 2008.- №6.- С.44-46.

15. Долгов Г.В. Иммунология репродукции и инфекция / Г.В.Долгов, В.Г.Абашин, И.В. Берляев и др. // Медицинская ммунология. 2004.- Т.6, №3-5.-С.379.

16. Инфекция матери как причина патологии плода и новорожденного (профилактика нарушений с точки зрения иммунолога) / А.Б. Полетаев, Т.С. Будыкина, С.Г. Морозов, А.А. Амбросимова // Журнал аллергологии и иммунологии.-2001.-Т.2, №1.-С.110-117.

17. Боровкова Е.И. Факторы и условия, влияющие на процессы инфицирования плода на разных сроках беременности. / Е.И. Боровкова, И.С. Сидорова, А.А. Воробьев // Вестник РАМН. 2004.-№1.-С.48-50.

18. Коляченко Е.С., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П. Современные представления об этиологии, факторах риска, патогенезе ВУИ. Сообщ. II.Значение недостаточности иммунологических механизмов защиты и неспецифической резистентности матери и плода в патогенезе внутриутробной инфекции. // Успехи современного естествознания. -2003.-№11.-С.26-30.

19. Сидорова И.С., Макаров Л.И., Матвиенко Н.А. Профилактика внутриутробной инфекции по триместрам развития беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006.-№2.-С.53-58.

20. Видовой состав возбудителей вульво-вагинальных инфекций и состояние иммунного ответа / А.Э. Каспарова, И.И. Мордовина, Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко // Вестник Новгородского государственного университета. 2013.-Т.1, №71.-С.76-81.

21. Ширшев С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции: в 2-х т. Т.2.-Екатеринбург, УрО РАН.-2002.- 557с.

22. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М.Сидельникова.-2-е изд.-М.: МЕДпресс-информ, 2009.-352 с.

23. Хонина Н.А. Проявления и механизмы формирования иммуносупрессии на различных этапах репродуктивного процесса в норме и при патологии: автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2007.- 34с.

24. Буданов П.В., Стрижаков А.В., Малиновская В.В., Казарова Ю.В. Дискоординация системного воспаления при внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009.-№8.-С.61-68.

25.Мордовина И.И. Состояние Т-клеточного иммунного ответа и факторов межклеточного взаимодействия на воспаление на фоне урогенитальной инфекции в ранние сроки беременности и оптимизация ее исходов: автореф. дис. канд. мед. наук. Сургут, 2011.-20с.

26. Иммунологические маркеры угрозы прерывания беременности раннего срока при урогенитальной патологии / М.А.Левкович, В.И.Орлов, Е.А.Ефанова // Медицинская иммунологи.-2003.-Т.5, №3-4.-С.338-339.

27. Демина Т.Н., Майлян Э.А., Гюльмамедова И.Д. и др. Современные взгляды на иммунологию гестационного процесса. // Репродуктивное здоровье женщины.-2003. - вып.13.- С.43-44.

28. Павлов О.В., Сельков С.А. Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления // Журнал акушерства и женских болезней. 2004.-Т.8, вып.1.-С.89-96.

29. Wegmann T.J. Sidirectional cytokine interactin in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? // Immunol. Today, 1993.- N14.-P.353-356.

30. Demir R., Kayisli U., Seval Y. Et al. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. // Placenta, 2004.- V0l.25, N6.-P.560-572.

31. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.-552с.

32. Ширшев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимоотношений /С.В. Ширшев. Екатеринбург: Уро РАН, 2009.- 582с.

33. Moffett-King A. Natural Killer cells and pregnancy // Nat. Rev. Immunol, 2002. - Vol.2, N9.- P.656-663.

34. Зверев В.В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология //М.: ГЭОТАР-Медиа.2010.-928с.

35. McMahon C.W., Zajac A.J., Jamieson A.M., Corral L. et al. Viral and Bacterial infections Induce Expression of Multiple NK Cell Receptors in Responding CD8+ T-Cells //J. Immunol., August 1, 2002.- Vol. 169, N3.- P.1444-1452.

36. Cooper M.A. Human natural killer cells: a inique innate immunoregulatory role for the CD56brigt sublet / MA. Cooper, TA. Fehinger, SC. Turner et al. // Blood, 2001.- Vol.97.- P, 46-51.

37. Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within Th1/Th2 paradigm. // Semin. in Immunol. 2002.- 13(4).- P.210-227.

38. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности // Российский вестник акушера-гинеколога, 2008.-№3.-С.37-40.

39. Тетруашвили Н.К. Цитокины в диагностике ВУИ. Материалы II Всероссийского форума «Мать и дитя», М., 2000.- С.18-22.

40. Газиева И.А. Оценка лабораторных показателей иммунной системы при патологически протекающей беременности с целью разработки диагностических критериев развития гестоза: автореф. дис… канд. биол. наук. Екатеринбург, 2005.-18с.

41. Ермолина Л.Н. Особенности иммунного, цитокинового статуса и иммунотропной терапии при герпетической инфекции у беременных: автореф. дис… канд. мед. наук, Владивосток, 2007.-28с.

42. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности // Российский журнал иммунологии. 2005.-Т.9, №2.- С.103-108.

43.Нестерова И.В. Физиологическая роль нейтрофильных гранулоцитов в поддержании иммунного гомеостаза // Russian J. Immunol.-2004.-Vol.9, Suppl.1.- P.17.

44. Romero R. Novel aspects of neutrophil biology in human pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. 2005.- Vol. 53.-P.275.

45. Инфекционный процесс / под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. М.: Академия естествознания, 2006.- 434с.

46. Бахарева И.В. Функциональная активность нейтрофилов и система цитокинов у беременных с урогенитальной инфекцией /И.В. Бахарева , А.Н. Таранец, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Е.Н. Долгина // Вестник Российского государственного медицинского университета. Спец. выпуск: акушерство и гинекология. – М.: РГМУ,2004.- №5.- С.41-45.

47. Функциональная активность гранулоцитов у беременных с высоким инфекционным риском и их новорожденных / Л.В. Ванько, Н.К. Матвеева, Н.А. Ломова, А.С. Беляева, В.Г. Сафронова, Н.Е. Кан, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология, 2012.- №7.- С.14-20.

48. Состояние фетоплацентарной системы при высоком риске внутриутробного инфицирования плода / И.С. Сидорова, О.И. Макаров, Р.А. Матвиенко и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2000.-№2.- С.5-8.

49. Левкович М.А. Влияние иммунных нарушений на формирование плацентарной недостаточности на фоне урогенитальной инфекции. // Медицинская иммунология.-2007. -Т.9, №2-3.- С.260.

50. Использование показателей иммунитета беременных для прогноза развития фетоплацентарной недостаточности /Н.А. Щербина, О.В. Юркова, О.А. Кузьмина // Таврийский медико-биологический вестник.-2013.-Т.16, №2, ч.1 – С.261-263.

51. Апоптоз и его роль в формировании фетоплацентарной недостаточности / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.В. Быков, Р.Н. Насихуллина и др. // Вестник СамГУ. - Естественнонаучная серия.-2006.-№4 (44).-С.220-226.

52. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности // Акушерство, гинекология и репродукция.-2013.-№2. -С.29-33.

53. Павлович С.В., Буряев В.А. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста в патогенезе синдрома гиперстимуляции яичников // Акушерство и гинекология.-2004.-№2.-С.11-13.

54. Соколов Д.И., Колобов А.В., Лесничия М.В., Аржанова О.Н. и др. выраженность процессов ангиогенеза и апоптоза на разных этапах развития плаценты // Российский иммунологический журнал.-2008.- Т.2, №2-3.-С.296.

55. Burton G.I., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta // reproduction.-2009.- Vol. 138, Suppl.6.- P.895-902.

56. Ранние сроки беременности / под ред. Проф. В.Е. Радзинского и А.А. Фазмурадова. М., ООО «Медицинское информационное агентство». 2005.- 448с.

57. Блинов Д.В., Терентьев С.С. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде //Нейрохимия.-2013.-Т.30, №1.-С.22-28.

58. Кудряшова А.В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода: автореф. дис… докт. мед. Наук. М., 2006., 29с.

59. Aschkenasi S., Straszevvski S., Verwer K.M. et al. Differential regulation and function of the Fas/Fas ligand system in human trophoblast cells. // Biol. Reprod.-2002.- Vol.66.-P.1853-1861].

60. Назаров П.Г. Врожденный иммунитет и защита от инфекций. // Russian Jornal of Immunology.-2005.-Vol.9, suppl. 2.-P. 51-54.