

# Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, И.В. Гужевская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Проведен обзор литературы об основных функциях цитокинов при физиологическом и патологическом течении беременности. В соответствии с множеством публикаций установлено, что прогноз осложнений беременности определяется особенностями иммунных реакций организма. Выявлено, что на течение беременности может влиять как чрезмерно сильный иммунный ответ, так и недостаточность провоспалительной функции.

Изменение иммунного гемостаза является ведущим фактором в структуре гестационных осложнений, в определении фетоплацентарной дисфункции, обуславливающих формирование перинатальной патологии.

**Ключевые слова:** цитокины, осложнения беременности, иммунные реакции организма, интерлейкины.

Среди различных методов исследований на современном этапе оценка состояния плода и прогнозирование исхода беременности возможны по результатам исследования противовоспалительных цитокинов, которые играют важную роль в развитии иммунного ответа клеточного и гуморального типа и обеспечивают процессы межклеточной кооперации, роста и дифференцировки лимфоидных клеток, гемопоэза, ангиогенеза, нейроиммуноэндокринных взаимодействий [1]. Несмотря на интенсивные исследования в области иммунологии репродукции, до настоящего времени совершенно не изучена роль различных цитокинов в генезе физиологической беременности, окончательно не решены вопросы определения скрининговых маркеров развития ее патологического течения.

В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровь, не проявляют системных эффектов, т.е. наблюдается локальный характер их действия. Определение в плазме крови высоких уровней цитокинов всегда свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой сети, что может наблюдаться при интенсивных, длительно протекающих воспалительных, аутоиммунных и других процессах, сопровождающихся генерализованной активацией клеток иммунной системы. Посредством цитокинов и их рецепторов происходит взаимодействие трофобласта и децидуальных клеток, что обеспечивает толерантность между организмом матери и плодом.

С. Coulam [2] установил, что при нормальном течении беременности цитокиновый баланс смещается в сторону иммуносупрессорных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста- $\beta$  – ТФР- $\beta$ ), ингибирующих реакции клеточного иммунитета и стимулирующих выработку блокирующих антител. По мнению С. Das и соавторов [3], начальный период после оплодотворения характеризуется временной воспалительной реакцией эндометрия с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ .

Как отмечает S. Choudhury, L. Knapp [4], данная реакция, с одной стороны, является необходимой для успешного прикрепления и имплантации бластоцисты, поскольку блокада рецепторов этих цитокинов на материнском эндометрии предотвращала в эксперименте имплантацию зародыша. С другой стороны, чрезмерное повышение уровня провоспалительных цитокинов может приводить к тромбозам и ишемическим некрозам в плаценте [5].

На основании данных различных публикаций и результатов собственных исследований, М. Левкович [6] считает, что центральным медиатором локальных и системных воспалительных реакций является ИЛ-1. Его транскрипцию индуцируют липополисахариды, компоненты комплемента, цитокины. Связывание ИЛ-1 с рецепторами в материнском организме необходимо для имплантации. Высказывается мнение о том, что ИЛ-1 способствует развитию плода, стимулирует пролиферацию клеток, образующих плацентарный барьер. ИЛ-1 избирательно активирует процессы синтеза и секреции стероидных гормонов, уровень которых влияет на течение беременности.

Н. Xia и соавторы [7] отмечают, что изменение уровня ИЛ-1 может быть результатом взаимодействия иммунной и эндокринной систем. ИЛ-1 способствует повышению секреции клетками плаценты прогестерона и эстрогенов. Одним из механизмов влияния ИЛ-1 на начальные этапы эмбриогенеза, по-видимому, является усиление адгезивных свойств трофобласта. ИЛ-1 является репродуктивной паракринной ауторегулирующей системой, основанием послужило то, что ИЛ-1 и его рецептор были идентифицированы на фетально-материнской границе раздела [5]. Это подтверждается тем, что без ИЛ-1 невозможны процессы генерации эффекторных и регуляторных клеток иммунной системы, поскольку он контролирует процессы дифференцировки, индуцирует продукцию ИЛ-2 Т-лимфоцитами, стимулирует активность цитотоксических Т-лимфоцитов.

Преждевременное отторжение плода наступает особенно в тех случаях, когда ИЛ-1 способствует стимуляции продукции простагландинов. Исследования С. Dinarello [8] демонстрируют, что повышенная секреция ИЛ-1 может приводить к каскаду фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ), ИЛ-2, ИЛ-12, а также в свою очередь может осложнять течение беременности, приводя к инициации родов. Поддержание этого цитокина на низком уровне является одним из факторов, способствующих пролонгированию беременности. При этом изменения в продукции  $\alpha$ - и  $\beta$ -формы этого цитокина были прямо противоположны по своему эффекту. S. Kauma [9] установил, что при спонтанном аборте отмечалось выраженное увеличение секреции ИЛ-1 $\alpha$ , при снижении уровня ИЛ-1 $\beta$ . Дефицит ИЛ-1 $\beta$  как проангиогенного цитокина может приводить к нарушению ангиогенеза плаценты в ранние сроки гестационного развития и, как следствие этого, к самопроизвольному прерыванию беременности.

ФНО- $\alpha$  является многофункциональным цитокином с провоспалительными иммунорегуляторными свойствами. М. Степанович [10] отмечает, что стабильная концентрация этого цитокина, которая наблюдается в течение всей нормальной беременности, может благотворно влиять на ее развитие. Но в то же время, как свидетельствуют результаты исследования Г. Сухих [11], под воздействием ФНО- $\alpha$  активируются натуральные клетки-киллеры (НК-клетки), способные лизировать трофобласт. ФНО- $\alpha$  стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, оказывает выраженное хемотаксическое действие на моноциты, принимает активное участие в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток сосудов, что приводит к повышению прилипания нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов на поверхности этих клеток. Дисфункция эндотелия в значительной степени влияет на развитие неконтролируемой коагуляции в крови, в том числе способствует развитию тромбозов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и т.д. Следовательно, нарушение функциональных свойств эндотелиальных клеток сопровождается дисбалансом тромбогенных и атромбогенных сосудистых факторов и приводит к нарушениям в системе гемостаза [12].

Основным методом оценки состояния эндотелия во время беременности является определение в сыворотке крови уровня различных веществ, синтезируемых эндотелием. При активации эндотелия резко увеличивается выработка одного из сильнейших вазоконстрикторов – эндотелина-1, обладающего также способностью увеличивать синтез простагландинов путем активации фосфолипазы  $A_2$ . Определяющим местом его секреции во время беременности является эндотелий сосудов фетоплацентарного комплекса. Иммуностимуляция во время беременности ведет к продукции цитокинов, инициирующих в первую очередь процессы неоваскуляризации и кровоснабжения, необходимые для успешной имплантации и плацентации [13]. Усиленный выброс цитокинов оказывает активирующее воздействие на эндотелий сосудов, которые в свою очередь продуцируют ряд цитокинов и факторов роста, являясь ключевым звеном в процессах ангиогенеза [14].

S. Staszewski-Chavez и соавторы [15] отмечают, что в последние годы исключительно большое значение придается роли ФНО- $\alpha$  в регуляции процессов апоптоза клеток плаценты. Ряд авторов – I. Crocker [16], G. Mog и соавторы [17] сообщают, что апоптотические клетки идентифицированы как в материнских, так и в плодовых компонентах плаценты на разных этапах физиологического течения беременности, что может быть связано с адгезией яйцеклетки и инвазией трофобласта, трансформацией спиральных артерий и дифференцировкой трофобласта.

S. Ashton и соавторы [18] подчеркивают, что при осложненной беременности гиперсекреция ФНО- $\alpha$  приводит к существенному увеличению числа апоптотических клеток трофобласта, что может служить одним из факторов, способствующих невынашиванию беременности. С. Roh и соавторы [19] отмечают, что ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  стимулируют высвобождение арахидоновой кислоты, усиливают продукцию простагландинов миометрием и могут повышать выработку матриксной металлопротеиназы-9.

Y. Casart и соавторы [20] в своих исследованиях установили, что ИЛ-6, относящийся к провоспалительным цитокинам, способен секретироваться трофобластом. Наряду с другими цитокинами он необходим для успешной имплантации, влияет на выработку хориогонического гонадотропина. Активируя супрессорное звено лимфоцитов, ИЛ-6 может затруднять реализацию эффекторных реакций иммунной системы матери по отношению к плоду. Следует отме-

тить, что ИЛ-6 является главным медиатором белков острой фазы воспаления – при инфекционном воздействии может привести к нарастанию продукции простагландинов и преждевременному развитию родовой деятельности.

Результаты исследований R. Margni, A. Zenclussen демонстрируют, что у пациенток с привычным невынашиванием беременности выявлены высокие уровни ИЛ-6 в канале шейки матки. ИЛ-6, являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, стимулирующим ангиогенез и активирующим коагуляционные реакции, одновременно ингибирует продукцию ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , оказывая тем самым противовоспалительное действие, ограничивая продукцию провоспалительных цитокинов в тканях [21].

Как известно, ИЛ-6 используется как маркер прогнозирования преждевременной родовой деятельности. Проведенные исследования свидетельствуют, что, возможно, он стимулирует нейтрофильные гранулоциты, макрофаги к местной выработке провоспалительных цитокинов, PGE, NO, которые способствуют процессу созревания и раскрытия шейки матки. Подобно ИЛ-1, ИЛ-6 повышает экспрессию рецепторов к окситоцину на клетках эндометрия. Исследования, выполненные P. Caballero-Sampo и соавторами [22], выявили неоднозначную двойную роль, которую играет во время беременности продукт активированных макрофагов – ИЛ-8, являясь, с одной стороны, провоспалительным, с другой – протективным цитокином, обеспечивающим ангиогенез и защиту плацентарных оболочек. Фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки могут выделять ИЛ-8 в ответ на действие ИЛ-1 или ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 относят к хемокинам, вызывающим направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления.

В репродуктивном аспекте ИЛ-8 принимает участие в процессах овуляции, оплодотворения и имплантации эмбриона, кроме того вовлекается в патологический процесс при преждевременных родах. Синтез ИЛ-8 может быть индуцирован другими цитокинами, например бактериальными и вирусными продуктами. Анализ множества публикаций, проведенный М. Левковичем, свидетельствует, что ИЛ-8 секретруется клетками эндометрия, усиливая привлечение лейкоцитов и экспрессию молекул адгезии, повышает внутриклеточную гибель микроорганизмов. При физиологическом течении беременности ИЛ-8 продуцируется на всем ее протяжении, что связано с активацией факторов врожденного иммунитета. Он может принимать участие в регуляции созревания шейки матки и начале родовой деятельности. ИЛ-8 вызывает миграцию нейтрофильных гранулоцитов из кровотока, активируя освобождение ими коллагеназы и эластазы, ферментов, расщепляющих внеклеточный матрикс, вырабатываемый цервикальными фибробластами.

K. Dijkstra и соавторы [23] отмечают, что ИЛ-8 является хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, которые мигрируют в шейку матки и вырабатывают ММП-8 (нейтрофильную коллагенозу) и нейтрофильную эластазу – ферменты, участвующие в разрушении межклеточного матрикса. Увеличению локальной популяции нейтрофильных гранулоцитов способствует повышение концентрации гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Одним из основных цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа при беременности, является ИЛ-2. R. Raghupathy [24] считает, что его присутствие необходимо для процессов плацентации, созревания и функционирования трофобласта. ИЛ-2 оказывает трофическое действие на клетки плаценты.

Проведенные С. Chan [25] исследования иллюстрируют, что, с одной стороны, повышение продукции ИЛ-2 может

привести к усилению выработки других провоспалительных цитокинов и осложнить течение беременности. Концентрация ИЛ-2 при физиологическом течении беременности достоверно ниже, чем при угрозе ее прерывания. Данные результаты подтверждают дисбаланс типов Th1, Th2 у беременных с невынашиванием с преобладанием иммунного ответа типа Th1. С другой стороны, результаты исследования, проведенные Н. Сотниковой и соавторами, свидетельствуют о снижении продукции ИЛ-2 лейкоцитами в крови пациенток при угрозе невынашивания беременности.

Литературные данные свидетельствуют, что ИЛ-2 индуцирует экспрессию генов BCL-2, препятствуя развитию апоптоза клеток. Имеются исследования, свидетельствующие о том, что ИЛ-2 способствует усилению поверхностной экспрессии Fas-L. Нормальное течение процессов имплантации, роста и развития эмбриона возможно только при состоянии локальной иммуносупрессии и преобладании в децидуальной ткани и сыворотке крови противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), тогда как при патологическом течении гестационного процесса на фоне урогенитальной инфекции отмечается повышение активности таких, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  [26].

В публикации J. Zhang и соавторов [27] отмечено, что многообразие изученных свойств ИФН- $\gamma$  свидетельствует о его регуляторном влиянии на все основные клетки иммунной системы. Но в то же время ИФН- $\gamma$  может быть вовлечен в патогенез осложнений беременности. Физиологическая роль ИФН- $\gamma$  – это влияние на начальный этап имплантации и эмбрионального развития. Амниотический интерферон причастен к регуляции развития плода, вносит значительный вклад в развитие децидуальной ткани и сосудов матки. Низкий уровень ИФН- $\gamma$  обуславливает преобладание супрессорной активации над хелперной, что способствует ингибции отторжения плода.

Во время патологического течения беременности – угрозе прерывания – локально возможна гиперфункция клеток Th1, продуцирующих провоспалительные цитокины, в том числе ИФН- $\gamma$ , что может приводить к избыточно выраженным воспалительным реакциям в организме, особенно при персистенции инфекционных агентов. ИФН- $\gamma$  играет важную роль в развитии иммунного ответа по типу Th2, способствуя экспрессии рецепторов для ИЛ-12, наиболее важного цитокина в этом процессе, блокирует развитие ответа Th2, угнетая синтез ИЛ-4 и пролиферацию клеток Th2. Установлено, что ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  приводят к апоптозу клеток трофобласта и подавляют его гормональную функцию [6].

Определяющим связующим звеном между механизмами неспецифической защиты и специфического иммунитета служит ИЛ-12. Он продуцируется макрофагами, дендритными клетками и  $\beta$ -лимфоцитами под влиянием стимуляции бактериальными продуктами типа липополисахаридов бактерий, тейхоевых кислот, пептидогликана, неметилованных CpG-последовательностей бактериальной ДНК. В работе I. Elenkov и соавторов [28] отмечено, что в процессе инициации иммунного ответа играет ключевую роль в направлении дифференцировки Т-хелперов в направлении Th1, что опосредовано повышением продукции ИФН- $\gamma$ .

A. Zenclussen и соавторы [29] отмечают, что ИЛ-12 является индуктором цитотоксических клеток и стимулятором выработки провоспалительных цитокинов. ИЛ-12 стимулирует цитолитическую активность НК-клеток, является фактором их пролиферации, обуславливает дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов, увеличивает образование лимфокинактированных клеток-киллеров (ЛАК-клеток). ИЛ-12 может участвовать в повреждении плацентарной васкуляризации, которое ведет к ограничению роста плода.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что важную роль в развитии плаценты и плода играет ТФР- $\beta$ . Он оказывает ингибирующее действие на процессы синтеза ДНК клетками трофобласта и регулирует процессы его инвазии. Он локализуется в плаценте, децидуальной ткани, плодовых оболочках. Источником ТФР- $\beta$  являются популяции децидуальных НК-клеток с фенотипом CD56+CD3 и клетки Th3. ТФР- $\beta$  обладает иммуносупрессорными свойствами, подавляет синтез ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , регулирует клеточный рост, адгезию и дифференцировку. Исследования, проведенные Т. Matsumura и соавторами [30], выявили, что ТФР- $\beta$  негативно регулирует апоптоз за счет контроля Fas-L. Установлено, что ТФР- $\beta$  снижает продукцию простагландинов в амнионе и децидуальных клетках. Самопроизвольные выкидыши ассоциируются с дефицитом супрессорных клеток, продуцирующих ТФР- $\beta$ . Сообщается, что ТФР- $\beta$  угнетает активированные лимфоцитами НК-клетками.

Имеются публикации о роли активина как модулятора иммунных реакций при беременности. S. Muttukrishna и соавторы [31], основываясь на результатах своих исследований, считают, что активин А, член суперсемейства ТФР, является плюрипотентным фактором роста и дифференцировки. Он может синтезироваться цитотрофобластом, синцитиотрофобластом. С одной стороны, активин А ингибирует активность ИЛ-1 и ИЛ-6, являясь антагонистом их функций, а с другой стороны, активин А может повышать экспрессию ИЛ-6 и ИЛ-8 во время беременности, что подчеркивает дихотомию между про- и противовоспалительными свойствами этого цитокина. Подобные эффекты также отмечены и для ТФР- $\beta$ . Как считает С. Tessier и соавторы [32], причиной этого может быть различная степень преактивации, экспрессии рецепторов, изменения уровней транскрипционных факторов. Многообразие изученных свойств активина свидетельствуют, что он способен индуцировать гибель клеток децидуальной оболочки по механизму апоптоза. Синтез активина был выявлен в Т-клетках CD4+CD25-, а не в CD4+CD25+-регуляторных Т-клетках. Активин А индуцирует макрофаги к экспрессии аргиназы-1, ингибирующей NO-синтетазу [6].

И, наконец, по мнению К. Ogawa и соавторов [33], активин А может являться еще одним цитокином типа Th2, который приводит к дифференцировке макрофагов в направлении противовоспалительного фенотипа. Таким образом, основываясь на данных множества публикаций и полученных результатов авторов, можно сделать вывод, что исследование цитокинового баланса является актуальным для оценки направленности иммунного ответа, а также исхода беременности для матери и плода.

**Цитокині в системі мати-плацента-плід у разі фізіологічного та патологічного перебігу вагітності**  
**П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян,**  
**І.В. Гужевська**

Проведений огляд літератури про основні функції цитокинів у разі фізіологічного та патологічного перебігу вагітності. Відповідно до безлічі публікацій встановлено, що прогноз ускладнень вагітності визначається особливостями імунних реакцій організму. Визначено, що на перебіг вагітності може впливати як надмірно сильна імунна відповідь, так і недостатність прозапальної функції.

Зміни імунного гомеостазу є основним чинником у структурі гестаційних ускладнень, у визначенні фетоплацентарної дисфункції, що зумовлює формування перинатальної патології.

**Ключові слова:** цитокини, ускладнення вагітності, імунні реакції організму, інтерлейкіни.

**Cytokines in the mother-placenta-fetus system in physiological and pathological advancement of pregnancy**

**P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya**

An overview of the literature concerning the main functions of cytokines in physiological and pathological advancement of pregnancy is performed. According to a great number of publications it is assumed

that the prognosis of pregnancy complications is determined by peculiarities of the organism's immune reactions. It is revealed that the pregnancy advancement may be influenced by both an extremely strong immune respond and deficiency of pro inflammatory function. A change of the immune hemostats is a leading factor in the structure of the gestational complications, determination of fetoplacental dysfunction which condition the formation of perinatal pathology.

**Keywords:** cytokines, pregnancy complications, immune response, interleukins.

**Сведения об авторах**

**Веропотвелян Петр Николаевич** – Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3-а. E-mail genetika@ukrpost.ua

**Гужевская Ирина Витальевна** – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01004, г. Киев, бульв. Тараса Шевченко, 13; тел.: (050) 394-95-50. E-mail gujevskaja.i@ukr.net

**Веропотвелян Николай Петрович** – Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3-а; тел.: (0564) 92-38-64. E-mail genetika@ukrpost.ua

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- LaMarca B.D., Ryan M.J., Gilbert J.S. et al. Serum pro-inflammatory cytokines in physiological and preeclamptic pregnancies // *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 6: 480-485.
- Coulam C. Understanding The Immunobiology of Pregnancy and applying it to treatment of recurrent pregnancy loss. *Early pregnancy* // *Biol Med.*, 2000; 4: 1: 19-29.
- Das C., Kumar V., Gupta S. et al. Network of cytokines, integrins and hormones in human trophoblast cells // *J Reprod Immunol*, 2001; 53: 257-268.
- Choudhury S., Knapp L. Human reproductive failure I: Immunological factors. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 2:113-134.
- Ширшев С.В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. Екатеринбург: УрО РАН, 2002; 1: 2: 80-141.
- Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности // *Рос. вестник акуш.-гинеко.* – 2008. – № 3, Том 8. – С. 37-40.
- Xia H., Peng J., Sun Q. et al. Effects of IL-1 beta on RT1-A/RT1-DM at the maternal-fetal interface during pregnancy in rats // *Front Biosci*, 2006; 11: 2868-2875.
- Dinarello C. The IL-1 family and inflammatory diseases // *Clin Exp Rheumatol*, 2002; 20: 1: 170-177.
- Kauma S. Cytokines in implantation // *J Reprod Fertil Suppl*, 2000; 55: 31: 42-54.
- Степанович М.Ю. Цитокины как нейромодуляторы в центральной нервной системе // *Биохимия*, 2005; 22: 1: 5-11.
- Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности // *Иммунология* 2005; 9: 2: 103-108.
- Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Особенности цитокиновой регуляции эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в I триместре // *Рос. вестник акуш.-гинеко.* – 2008. – № 2, Том 7. – С. 16-20.
- Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А., Черных Е.Р. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // *Акуш. и гин.*, 2006; 2: 11-15.
- Шевченко А.О. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки // *Клин. лаб. диагностика*, 2006; 6: 23-34.
- Staszewski-Chavez S., Abrahams V., Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy // *Endocr. Rev*, 2005; 10: 1: 210-221.
- Crocker I., Cooper S., Ong S. et al. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Am J Pathol* 2003; 162: 2: 637-643.
- Mor G., Staszewski S., Kamsteeg M. Role of the Fas/Fas ligand system in female reproductive organs: survival and apoptosis // *Biochem Pharmacol*, 2002; 64: 9: 1305-1315.
- Ashton S., Whitley G., Dash P. et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous tropho-blasts through Fas/FasL interactions // *Arterioscler Thomb Vase Biol*, 2005; 25: 1: 102-108.
- Roh C., Oh W., Yoon B. et al. Up-regulation of matrix metalloproteinase in human myometrium during labor: a cytokine-mediated process in uterine smooth muscle cells // *Mol Hum Reprod*, 2000; 6: 96-102.
- Casart Y., Tarrazzi K., Camejo M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-1beta and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy // *Gynec Endocr*, 2007; 23: 5: 300-320.
- Margni R., Zenclussen A. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum IL-6 levels might condition the quality of the synthesized antibodies // *Am J Reprod Immunol*, 2001; 46: 3: 181-187.
- Caballero-Campo P., Dominguez E, Coloma J. et al. Hormonal and embryonic regulation of chemokines IL-8, MCP-1 and RANTES in the human endometrium during the window of implantation // *Mol Hum Reprod*, 2002; 8: 375-384.
- Dijkstra K., Kuszynski E., Lockwood C.J., Visser G.H.A. Matrix metalloproteinase-1 and -9 in cervicovaginal fluid from women during pregnancy and in labor // *Prenat Neonat Med*, 2001; 6: 122-128.
- Raghupathy R., Makhseed M, Azizieh F. et al. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion // *Hum Reprod*, 2000; 15: 3: 713-718.
- Chan C., Reed G., Kim Y. et al. A correlation of pregnancy term, disease activity, serum female hormones, and cytokines in uveitis // *Brit J Ophthal*, 2004; 88: 1506-1509.
- Buxton D., Anderson I.E., Longbottom D. et al. Ovine chlamydial abortion: characterization of the inflammatory immune response in placental tissues // *J Pathol*, 2002; 127: 2: 133-141.
- Zhang J., He H., Borzychowski A. et al. Analysis of cytokine regulators inducing interferon production by mouse uterine natural killer cells // *Biol Reprod*, 2003; 69: 404-411.
- Elenkov I., Wilder R., Bakalov V. IL-12, TNF-a and Hormonal Changes during Late Pregnancy and Early Postpartum: Implications for Autoimmune Disease Activity during These Times // *J Clin Endocr* 2001; 86: 10: 4933-4938.
- Zenclussen A., Fest S., Basse P. Questioning the Th1/Th2 paradigm in reproduction: peripheral levels of IL-12 are down-regulated in miscarriage patients // *Am J Reprod Immunol*, 2002; 4: 245-251.
- Matsumura T., Hayashi H., Takii T. et al. TGF- $\beta$  down-regulates IL-1, induced TLR2 expression in murine hepatocytes // *J Leukocyte Biol*, 2004; 75: 1056-1061.
- Muttukrishna S., Jauniaux E., Greenwold N. et al. Circulating levels of inhibin A, activin A and follistatin in missed and recurrent miscarriages // *Hum Reprod*, 2002; 17: 12: 3072-3078.
- Tessier C., Tessier A., Bao L. et al. Decidual activin: its role in the apoptotic process and its regulation by prolactin // *Biol Reprod*, 2003; 68: 1687-1694.
- Ogawa K., Funaba M., Chen Y. Activin A functions as a Th2 cytokine in the promotion of the alternative activation of macrophages // *J Immunol* 2006; 177: 10: 6787-6794.

Статья поступила в редакцию 26.12.2012