

Акушерская патология вследствие гуморального отторжения

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², С.А. Журавлева¹

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

В статье освещены данные зарубежных исследований и клинических протоколов о патологии беременности, характеризующейся активацией клеточного и гуморального звеньев иммунной системы с развитием клинических проявлений отторжения разной степени выраженности. В публикациях высказываются идеи о параллелях между острым отторжением трансплантата и отторжением плода при спонтанном аборте и, кроме того, между процессом отторжения и преэклампсией.

На сегодня клеточные механизмы отторжения аллогенного или полуаллогенного трансплантата являются более изученными, чем гуморальные. Продемонстрировано, что все типы отторжения проходят с вовлечением антител различной природы.

Ключевые слова: беременность, гуморальное отторжение, аллоантитела, аутоантитела, анти-HLA-антитела, группа крови, аллоантитела к антигенам, эмбриональные антитела, азонистические антитела или антиэндотелиальные антитела.

За последние двадцать лет достигнуты значительные успехи в понимании этиологии гуморального отторжения. В настоящее время современные режимы иммуносупрессивной терапии позволяют эффективно предупреждать и купировать кризы отторжения клеточного типа [13]. Гуморальное отторжение развивается вследствие появления антител, направленных прежде всего к антигенам гистосовместимости донора. Антитела могут появляться в результате беременности, гемотрансфузий, повторных трансплантаций либо возникают *de novo* после пересадки органа.

Аллогенные антигены, наследуемые от отца, определяют статус плода как генетически, так и иммунологически чужеродного организму матери. Функция иммунной системы – поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава – направлена на отторжение чужеродных молекул, а значит, и тканей, воспринимаемых в качестве потенциальной опасности, что особенно ярко проявляется при отторжении трансплантата (рис. 1).

Е. Laresgoiti-Servitje и соавторы (2010 г.), А. Carter (2011 г.) [14, 15] информируют, что при беременности толерантность к аллоантигенам является эволюционным механизмом, обеспечивающим выживание вида, а отторжение является патологической реакцией. Доказательство тому – факты, иллюстрирующие то, что классические антигены HLA в норме не экспрессируются клетками трофобласта, которые имеют контакт с аллогенными клетками матери. В своих публикациях М. Ercilla и соавторы, J. Uchida и соавторы [16, 17] показывают, как влияют на выживаемость плода различия по HLA-антигенам между родителями и, кроме того, как связаны выявленные в циркуляции анти-HLA-антитела с развитием осложнений при беременности. Это остается сложным дискуссионным вопросом в иммунологии репродукции, тогда как в трансплантологии подбор пары донор–реципиент основывается на совпадении по антигенам HLA и отсутствию предрасполагающих антител.

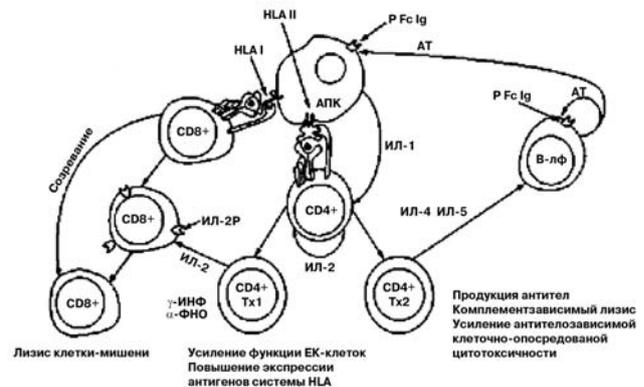


Рис. 1. Механизм отторжения трансплантата (АПК – антиген-представляющая клетка; P Fc Ig – рецептор к Fc-фрагменту Ig; АТ – антитела; ИЛ-2Р – рецептор к ИЛ-2) [91]

По мнению ряда исследователей [18, 19], наиболее распространенные нарушения физиологического течения беременности, к которым относят: привычное невынашивание, преэклампсия, угрожающий аборт и преждевременные роды, являются синдромами отторжения фетального трансплантата. М. Ziganshina и соавторы [11] указывают, что в литературе имеется множество доказательств, свидетельствующих о наличии в этих случаях клеточно-опосредованных механизмов, аналогичных происходящим при отторжении в трансплантологии. Но в то же время относительно роли гуморальных факторов имеющиеся данные противоречивы. Некоторые авторы [11] сообщают, что инициацией гуморального отторжения является распознавание аллогенных молекул в качестве чужеродных. При этом возможны два варианта ответа: с привлечением предрасполагающих антител и с синтезом антител *de novo*. Антитела способны воздействовать на антигенные мишени непосредственно, активируя сигнальные пути, отвечающие за экспрессию генов, или косвенно – с привлечением эффекторных механизмов врожденного иммунитета (фагоцитоз, комплемент, стимуляция цитотоксической активности NK-клеток).

Первостепенные группы антител, участвующие в отторжении

Отмеченное сходство в реакциях острого отторжения аллогенного трансплантата и выкидыше определило на долгие годы направление исследований в иммунологии репродукции. В первую очередь анализировали те маркеры, значимость которых для развития реакции адаптивного иммунитета и судьбы трансплантата была подтверждена в экспериментальных модельных исследованиях [37, 38]. Но в то же время, неоднозначность и даже противоречивость результатов исследований тех же маркеров в клинической практике является темой обсуждений широкого круга публикаций последнего десятилетия [39, 40].

Для аллоиммунных реакций отторжения характерно появление растворимых факторов, характеризующих провоспалительную направленность дифференцировки эффекторных клеток, антител, способствующих лизису чужеродных клеток-мишеней, цитотоксических клеток, непосредственно осуществляющих лизис клеток-мишеней, а также усиление функциональной активности естественных киллерных клеток [41].

Переходя к группе антител, играющих основную роль в отторжении, то А. Rossini [20] отмечает, что аллоантитела (гомологичные антитела) – это антитела, направленные против антигенов индивидуумов одного биологического вида, не имеющие специфичности к собственным антигенам (рис. 2). Аллоантитела генерируются в результате аллоиммунизации, к которой можно причислить переливание крови, беременность, трансплантацию органов; кроме того, к аллоантителам относятся некоторые предсуществующие иммуноглобулины, так называемые естественные антитела.

Аллоантитела к антигенам HLA

Основу гуморального ответа составляют антитела к высокополиморфным антигенам HLA I и II классов и оказывают основное повреждающее действие на клетки и ткани организма при аллотрансплантации (рис.3).

Пересадка тканей или органов от одного индивидуума другому, генетически отличающемуся, или от одной инбредной линии мышей другой, также генетически отличной от линии донора, вызывает реакцию отторжения пересаженного биологического материала. Время отторжения первичного трансплантата – около 14 дней. Вторичный трансплантат отторгается быстрее – примерно на протяжении 5–7 дней.

У пациенток с предсуществующими антителами против HLA I класса донора при аллотрансплантациях проявление гиперострого отторжения наблюдается сразу после трансплантации. Ткани от доноров, совместимых по HLA II класса, не вызывают отторжения, обусловленного Т-клеточными реакциями. Но если донор и реципиент совпадают по антигенам HLA II класса и различны по антигенам HLA I класса, трансплантат вызывает специфический иммунный ответ, активируя эффекторные механизмы, инициированные представлением аутологичными молекулами HLA, аллогенных молекул Т-клетками (рис.4).

S. Sumitran-Holgersson [21] отмечает, что реализуемый таким образом иммунный ответ осуществляется как с привлечением предсуществующих анти-HLA-антител, так и с синтезом антител *de novo*. Как указывают исследователи [22], переключение синтеза аллоантител к молекулам HLA II с IgM- на IgG-класс у реципиента связывается с возрастом риска отторжения. При хроническом отторжении имеет значение прямое воздействие аллоантител на эндотелий.

Активированный фенотип приобретают эндотелиоциты и пролиферируют в присутствии антител к HLA I класса в модели *in vitro*, чем можно объяснить причину пролиферации интимы артерий, что характерно для хронического отторжения, в патогенезе которого преобладают гуморальные факторы. К. Tinckam и соавторы [23] информируют, что отторжение происходит вследствие антителозависимого клеточного лизиса по контактному механизму, осуществляемому через взаимодействие макрофагов и естественных киллеров (ЕК), имеющих Fc-рецепторы (FcR) с клетками, нагруженными антителами к аллоантигенам.

Ряд исследователей [21, 24, 25] в своих работах показали, что главный механизм гуморального острого и гиперострого отторжения осуществляется с привлечением комплемента. Авторы сообщают, что антителозависимая активация комплемента инициирует развитие эндотелиальной дисфунк-

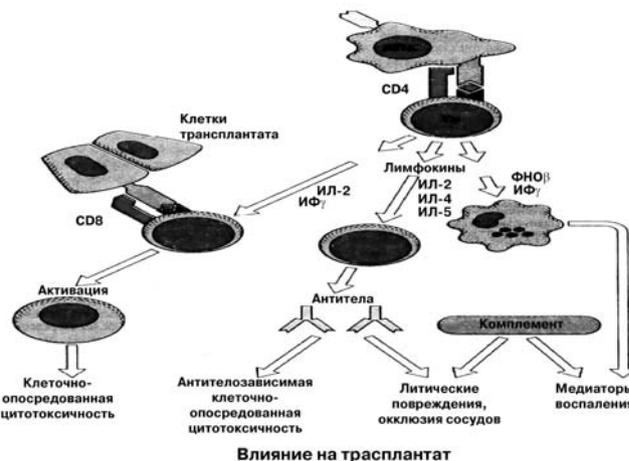
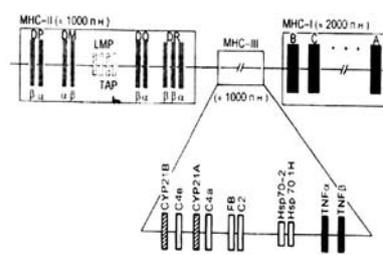


Рис. 2. Иммунологические компоненты отторжения [91]



- HLA-A (23 Ar)
- HLA-B (49 Ar)
- HLA-C (8 Ar)
- HLA-DR (16 Ar)
- HLA-D (19 Ar)
- HLA-DQ (3 Ar)
- HLA-DP (6 Ar)

Рис. 3. Строение HLA-системы человека [92]

ции и системного воспаления, которое ведет к увеличению экстравазации аллоиммунных иммунокомпетентных клеток и прогрессированию отторжения. Отложение в капиллярах C4cd-компонента комплемента является маркером опосредованного антителами отторжения трансплантата.

Исследователь [11], изучивший множество публикаций, отмечает, что описанные выше механизмы антителозависимой клеточной цитотоксичности осуществляются при наличии предсуществующих антител к аллоантигенам. Более частым случаем является синтез аллоантител *de novo* в результате контактного взаимодействия с Т-хелперами (Th) в межфолликулярном пространстве лимфоидных органов и скоплений. Результатом кооперации Т- и В-клеток является формирование клона эффекторных В-клеток антителопродуцентов.

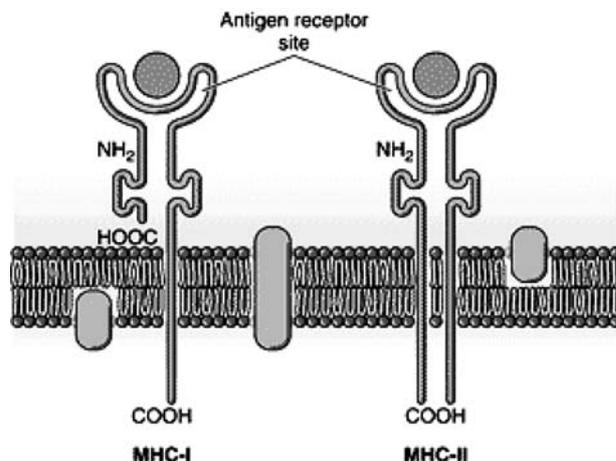


Рис. 4. Молекулы MHC (HLA) на поверхности клеток [94]

Несмотря на то что при беременности контакт материнских клеток с аллогенными молекулами отцовского происхождения ограничен, цитотоксические антитела, по данным литературы [26, 27], против отцовских молекул HLA наблюдаются как у пациенток с физиологической беременностью, так и при патологической гестации. В то же время, в литературе имеются противоречивые сообщения о значении этих антител во время гестации.

В проведенных проспективных исследованиях [28] указывается, что в I триместре анти-HLA-антитела обнаруживались только у 5% женщин с нормальной беременностью, в то время как у женщин с невынашиванием они определялись в 10% случаев. Кроме того, из исследования видно [29], что в ранней беременности анти-HLA-антитела встречались у 62% женщин с повторным невынашиванием, имеющих ребенка мужского пола, по сравнению с женщинами с невынашиванием, имеющими девочку (29%), и пациентками, согласно анамнезу, без невынашивания (25%).

В 2011 году опубликованы исследования [30], в которых иллюстрируется, что содержание антител к HLA I класса в плазме крови пациенток с преждевременными родами намного выше по сравнению с нормальной гестацией. J. Lee и соавторы информируют [27, 30], что высокий уровень данных антител обнаружен у женщин с хроническим хориоамнионитом и виллизитом – воспалением ворсин хориона неясной этиологии, что сопровождается депозицией C4d-компонента комплемента в эндотелии пупочной вены.

Исследования M. Kim и соавторов [31] свидетельствуют, что особенностью виллизита является аккумуляция в воспаленных ворсинах и маточном эпителии лейкоцитов двух генетически различных организмов – матери и плода. Механизмы иммунологического плана, развивающиеся при данной патологии, действуют по типу отторжения трансплантата (плода) организмом матери (реципиента). Группа исследователей – J. Kim и соавторы, C. Labarrere и соавторы, R. Redline и соавторы [32–34] – отмечают, что, с другой стороны, развитие фетального системного воспалительного

ответа при виллизите демонстрирует, что виллизит можно рассматривать как проявление реакции «трансплантат-против-хозяина» фетальных тканей на материнские лимфоциты (донорские клетки). В одном из исследований [34] отмечается, что иллюстрацией отторжения, опосредованного клеточными реакциями, считается инфильтрация Т-лимфоцитами матери фетальных тканей – хориоамниотической мембраны и ворсин хориона (рис.5).

J. Lee и соавторы [19] считают, что в генезе преждевременных родов предполагается отторжение, обусловленное гуморальными факторами, являющееся одной из патогенетических причин при этой патологии. Тем не менее исследование G. Bartel и соавторов [26] свидетельствуют о более высоком содержании анти-HLA-антител (49%) у здоровых женщин, не имеющих в анамнезе невынашивания беременности, по сравнению с пациентками с невынашиванием в анамнезе (19%).

Ряд авторов – F. Cohen и соавторы, E. Sebring [35, 36] объясняют, что сенсибилизация организма матери против фетальных антигенов рассматривается прямым контактом эффекторных клеток с фетальными антигенами HLA, осуществляющимся при родах, отслойке плаценты, при проникновении фетальных клеток в материнский кровоток.

Опять-таки, один из авторов [27] сообщает, что в отличие от антигенов HLA II класса, антигены HLA I класса присутствуют на всех клетках организма, чем, возможно, обусловлен более высокий уровень серопозитивности относительно антигенов HLA I класса у пациенток при гестации.

Исследованиям аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов посвящены многочисленные публикации, так как наличие аллоантител к антигенам эритроцитов у реципиентов может вызвать посттрансфузионные осложнения гемолитического типа, а при беременности – стать причиной гемолитической болезни новорожденных.

По данным литературы, частота встречаемости антител к антигенам эритроцитов варьирует от 1% до 60%. В последнее десятилетие в связи с совершенствованием профилак-

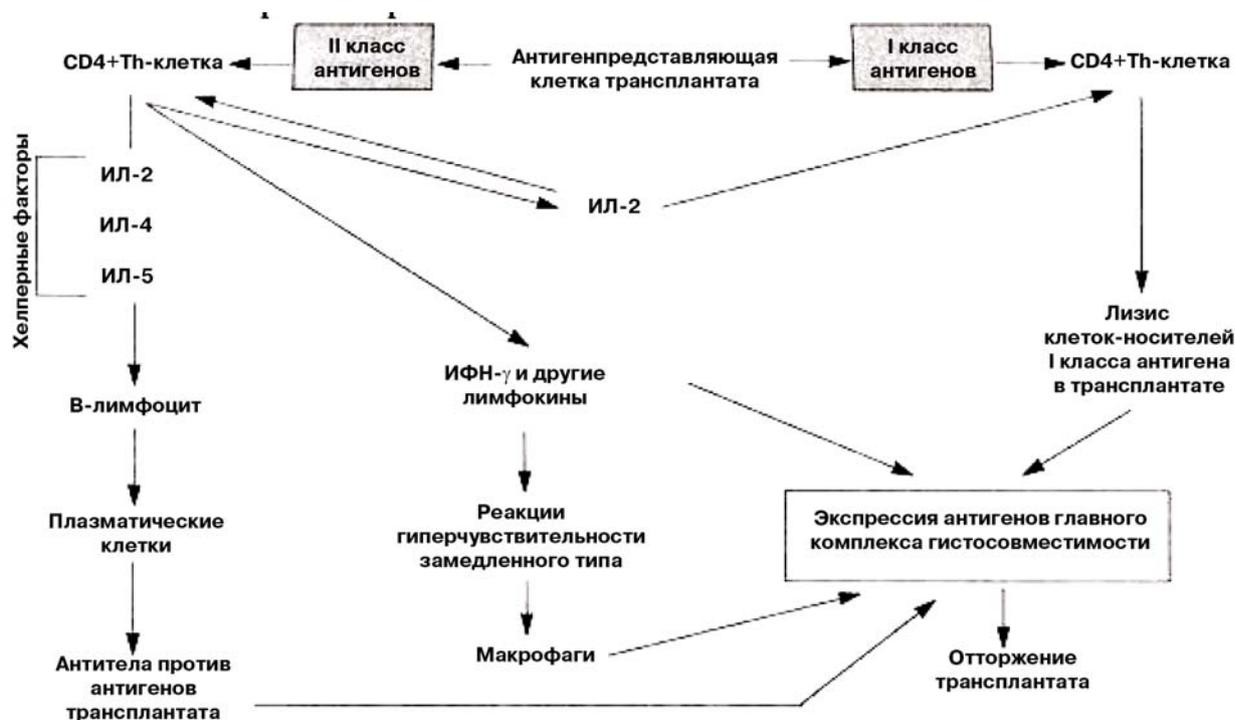


Рис. 5. Схема реакции отторжения трансплантата [93]

тики иммунологических конфликтов донор–реципиент, мать–плод и, кроме того, методов терапии многих заболеваний, заменяющих применение гемотрансфузий, уровень аллосенсибилизации значительно снизился. Но в то же время проблема аллосенсибилизации у реципиентов при проведении гемотрансфузий остается актуальной.

Так, в 2013 г. P. Bolton-Maggs [49] информирует, что в Великобритании было зарегистрировано 49 пострасфузионных осложнений гемолитического типа, обусловленных несовместимостью антител реципиента с антигенами эритроцитов доноров. Вероятность выработки аллоантител у пациента может зависеть от генетической предрасположенности индивида к развитию сенсибилизации, особенностей фенотипа антигенов эритроцитов, количества трансфузий и беременностей в анамнезе, категории обследуемого пациента, диагноза и вида медикаментозного лечения, наличия инфекций в анамнезе, кроме того, половой принадлежности и возраста.

Множество ученых, таких, как S. Holt и соавторы, M. Tasaki и соавторы, T. Eastlund, A. Dahlseide [42–45], сообщают, что кроме антигенов HLA-системы, аллосенсибилизацию вызывают группоспецифические антигены АВ0 и других систем, широко представленные на клетках организма, в том числе на эритроцитах, эндотелии и фетальных тканях. Антигенной детерминантой А- и В-антигенов являются углеводные цепи, входящие в состав гликопротеинов и гликолипидов поверхности клеток. G. Garratty и соавторы [46] отмечают, что специфичные для этих структур антитела (изоагглютинины) относятся к естественным антителам (еАТ) у индивидуумов, лишенных А- и/или В-антигенов.

Ряд исследователей [44, 47] в своих работах показывают, что эти изоагглютинины (соответственно α и β) могут связываться с эндотелием сосудов трансплантата, несовместимого по АВ0-антигенам с реципиентом, и инициировать серию иммунологических событий, которые ведут к развитию гиперострого или острого гуморального отторжения.

Как отмечает D. Anustee [48], тяжелую форму аллосенсибилизации у плода и новорожденного вызывает несовместимость с матерью по антигену D системы Резус. Это осложнение связано с наличием аллоантител к D-антигену у матери не только с формированием гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБН), но и с высокой вероятностью угрозы преждевременных родов вследствие активации механизмов гуморального отторжения.

В 2011 г. N. Chasemi [50] в своем исследовании установил, что самопроизвольный аборт чаще происходит у женщин с группой крови 0 ($\alpha\beta$), вынашивающих плод с В(α)-группой крови. S. Saldanha в 1979 г. проиллюстрировал более частую несовместимость по АВ0-антигенам между матерью с группой крови О ($\alpha\beta$) и плодом с А(β)-группой крови, поскольку группа крови А(β) более распространена в популяции. Кроме того, в литературе имеются отдельные данные о роли группоспецифических антигенов системы Lewis (Le) в акушерской патологии.

Из приведенных исследований S. Lurie [52] видно, что беременные пациентки с секреторным фенотипом $Le(\alpha-\beta+)$, выделяющие Le^b -антиген, менее других подвержены преждевременному разрыву плодных оболочек, что может быть связано с протективным эффектом секреторного Le^b -антигена. Как упоминалось выше, аллоиммунизация является причиной осложнений при гемотрансфузии и ГБН.

S. Holt и соавторы [42] сообщают, что имеют клиническое значение не только антитела к классическим антигенам системы АВ0- и RhD, но и антигенам систем Kell, Kidd, Lewis и некоторым другим. После чего естественная микрофлора и воспалительный статус реципиента могут влиять на механизм гуморального ответа при аллоиммунизации. Данный механизм свидетельствует, что бактерии и вирусы

имеют похожие антигенные детерминанты как углеводной, так и белковой природы с антигенами групп крови, что может влиять на выработку аллоантител у женщин, не имеющих беременности и трансфузионной терапии в анамнезе.

В подобной ситуации другим возможным механизмом генерации аллоантител является избирательная активация CD4⁺-Т-хелперов при взаимодействии с микробными антигенами, имеющими гомологию с группоспецифическими антигенами эритроцитов, представленными в составе HLA на антигенпредставляющей клетке.

K. Hudson и соавторы [53] на моделях мышей показали, что примирование фрагментами микробных антигенов, гомологичных групповым антигенам, вызывает выработку аллоантител и трансфузионные осложнения у мышей. При сложном исследовании S. Sumitran-Holgersson [21] зарегистрировал HLA-специфические антитела у неиммунизированных женщин («естественные анти-HLA-антитела»), что также связывают с возможной стимуляцией антигенными детерминантами микроорганизмов, которые имеют, вероятно, общие антигенные мотивы с молекулами HLA, в том числе и углеводной природы. Главным образом, специфичность таких антител была против HLA-A2- и HLA-B8-антигенов. E. Pozsonyi и соавторы [54] сообщают, что взаимосвязь отмечается между продукцией определенных «естественных анти-HLA-антител» и HLA-гаплотипом.

Эмбриотропные антитела

Сывороточная концентрация эмбриотропных антител у здоровых женщин (как и любых других регуляторных молекул) поддерживается в узких рамках, тогда как у пациенток, страдающих невынашиванием беременности, имевших в анамнезе случаи гибели плода или рождения детей с пороками развития, концентрация многих эмбриотропных антител выходит за границы физиологической нормы более чем в 90% случаев. Даже небольшие отклонения (порядка 10–15% от нормы) в содержании эмбриотропных антител примерно в каждом восьмом случае ведут к отторжению беременности и рождению ребенка с нарушениями, а стойкое двукратное превышение (или снижение) их уровня ведет к неблагоприятным исходам более чем в 60% случаев [55]. Зависимость хода гестационного процесса от сывороточного содержания определенных материнских антител класса IgG сегодня не вызывает сомнений. Однако вопрос, какие именно антитела следует определять в диагностических и прогностических целях, остается открытым.

В литературе появляются сообщения [56, 57] о новых антителах, избыток которых негативно сказывается на развитии беременности. Здесь можно отметить гликопротеины группы PSG (pregnancy-specific glycoproteins), белок Mater (Maternal Antigen that Embryos Require) и многие другие.

Согласно литературным данным [58], причинными факторами инфертильности, невынашивания, развития фетоплацентарной недостаточности и разнообразных пороков развития плода могут являться патологические изменения в продукции очень многих материнских антител, а любые естественные антитела класса IgG (то есть проникающие через плацентарный барьер), синтезируемые в организме беременной, по сути, могут рассматриваться как «эмбриотропные». Исходя из того, что естественные антитела, являющиеся биологически активными молекулами, необходимы организму в строго определенных количествах, понятно, что не только повышение, но и патологическое снижение содержания многих аутоантител может вести к патологии беременности, включая привычное невынашивание, остановку развития беременности, гестозы и пороки развития плода [55]. Недостаток любых регуляторных молекул (как и избыток) может сопровождаться клинически значимыми изменениями.

Аутоантитела (аутологичные антитела)

Аутоантитела – это антитела, взаимодействующие с собственными антигенами организма. В зависимости от последствий такого взаимодействия различают аутоагрессивные антитела, при взаимодействии которых с антигенами происходит повреждение клетки, и естественные антитела, взаимодействие которых с клеткой оказывает регуляторный эффект на функцию ткани и органа в целом [11].

Агонистические антитела

Данным термином обозначают антитела, которые при связывании с рецептором (антигеном) изменяют функциональное состояние клетки. Иллюстрацией являются антитела [59], активирующие рецепторы тиреоидных гормонов, что приводит к их гиперпродукции. Но в то же время четкого разделения между понятием «агонистическое антитело» и «аутоантитело» не проводится. Оба понятия охватывают широкую и, возможно, взаимоперекрывающуюся область антител.

В литературе имеется точка зрения исследователя D. Dragun [60], что многие из агонистических антител, так называемые агонистические не-HLA-антитела, являются аутоантителами.

Автором [60] продемонстрировано, что наличие агонистических антител против рецептора I типа ангиотензина II (AT₁R-AA) обнаружено у пациентов с трансплантированной почкой, у которых развились тяжелое сосудистое отторжение и злокачественная гипертензия при отсутствии анти-HLA-антител. Продолжая исследование, ученый [60] иллюстрирует, что взаимодействие AT₁R-AA с рецептором является инициацией активации сигнальных путей с образованием транскрипционных факторов AP-1 и NF-κB, ответственных за экспрессию генов, обеспечивающих развитие воспаления и реализацию врожденного и адаптивного иммунного ответа. Биопсия ткани почки после отторжения показала наличие диффузно распределенного тканевого фактора (ТФ) в эпителии, эндотелии и мезангиальных клетках при отсутствии активации комплемента.

Ряд исследователей – V. Xia и соавторы, R. Dechend и соавторы, B. LaMarga и соавторы [61, 62, 63] – сообщают, что у женщин с преэклампсией выявлены аутоантитела AT₁R-AA, патофизиологическая роль которых была доказана, кроме того, на модели преэклампсии у крыс. Введение беременным крысам аутоантител AT₁R-AA вызывало гипертензию и протеинурию, а также повышение продукции эндотелина эндотелиоцитами.

T. Walther и соавторы [64] определили, что наличие аутоантител AT₁R-AA при беременности является признаком неадекватной инвазии трофобласта в материнские артерии и, как следствие, сниженного маточно-плацентарного кровотока. В доказательных исследованиях S. Hubel и соавторов [65] установлено, что циркуляция этих антител в крови пациенток, имеющих в анамнезе преэклампсию, связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Коллектив авторов [65] проиллюстрировал, что аутоантитела AT₁R-AA активируют AT₁-рецептор, экспрессированный на клетках трофобласта, который ведет к увеличению синтеза и секреции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1).

Важную роль в инвазии трофобласта играет PAI-1, поскольку ингибирование активатора плазминогена урокиназного типа приводит к уменьшению превращения плазминогена в плазмин, ослаблению процессов деградации экстрацеллюлярного матрикса и ограничению трофобластной инвазии.

Исследователями V. Xia, C. Zhou и соавторами [66] так-

же было выявлено, что AT₁R-AA активируют AT₁-рецепторы на культивируемых мезангиальных клетках человека со стимуляцией синтеза и секреции PAI-1, которая может проявляться на уровне организма в гиперкоагуляции, повреждении ткани почки и приводить к протеинурии и манифестации преэклампсии. Проведенные исследования [59] давали основания для формирования мнения, что преэклампсию можно рассматривать как аутоиммунное состояние, вызванное беременностью и характеризующееся присутствием агонистических антител, активирующих AT₁-рецепторы на материнских, плацентарных и, вероятно, фетальных клетках.

B. Fitzgerald и соавторы, J. Wehner [67, 68] сообщают, что развитие васкулопатии, сопровождающей отторжение, связано не только с аллоиммунным ответом. Авторы указывают, что антитела и комплемент выявляют связанными с эндотелиальными клетками крупных артерий, вен и капилляров как при остром, так и системном (хроническом) отторжении, кроме того, и при потерях беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом (АФС).

Антитела к фосфолипидам (АФЛ) – это аутоиммунные или аутоантитела класса IgG и IgM, действие которых направлено против основных компонентов клеточных мембран – фосфолипидов, и соответственно против собственных клеток и тканей организма. Антитела к фосфолипидам клеточных мембран (АФА) – это и есть аутоантитела.

Как фиксируют ученые S. Keswani, N. Chauhan [69], действие аутоантител, направленное против белковых комплексов, являющихся серологическими маркерами АФС – мультифакторного симптомокомплекса, характеризуется развитием тромбозов [70,71] артерий и вен или тромбозов мелких сосудов различной локализации, в том числе и сосудов фетоплацентарной системы. АФС [72, 73] проявляется клиническими нарушениями, которыми являются: привычное невынашивание беременности, преждевременные роды, протекающие с тяжелой преэклампсией или фетоплацентарной дисфункцией.

Поражение при АФС [67, 74] может происходить в сосудах любого органа, в том числе и трансплантированного. В проведенных исследованиях R. Cervera, K. Devreese и соавторы [75, 76] установили, что главными мишенями для АФА являются β2-гликопротеин-1 (β2GP-1), кардиолипин и фосфатидилсерин.

Кроме того, широко раскрыто их взаимодействие с различными фосфолипидсвязывающими белками и фосфолипидами (аннексином V, протенином С, протенином S, протромбином, а также фосфатидилхолином, -этаноламином, -глицеролом, -инозитолом).

Ряд исследователей [76,77] отмечают, что механизм патогенетического действия и клиническая значимость АФА в настоящее время изучаются. Такими специалистами – C. Nunez-Alvarez, G. Hughes и соавторы, C. Miret и соавторы [77–79] – описываются случаи серонегативного АФС с отсутствием общепринятых маркеров, при котором выявляются антитела на комплекс виментин/кардиолипин, который, как предполагается, способен выступать в качестве единой антигенной мишени при АФС. Механизмы патофизиологических осложнений беременности [76] и некоторых неврологических заболеваний включают не только тромбоз и ишемию, но и воспаление и нарушение функций клеток, их жизнеспособности.

В более кропотливых экспериментальных исследованиях [77] определено, что АФА (анти-β2GP-1-антитела) связываются с мембранами клеток цитотрофобласта, уменьшая их инвазивную способность и формируя иммунные комплексы, активирующие свертывающую систему крови. Исследователями – E. Sebring и соавторы, S. Castaneda Ospina

[36, 80] – проиллюстрировано, что связывание АФА с $\beta 2\text{GP-1}$ и фосфатидилсеринном снижает синтез и секрецию хорионического гонадотропина трофобластными клетками, что отрицательно влияет на инвазивный потенциал клеток и плацентацию. Затем те же авторы [36, 80] продемонстрировали увеличение экспрессии ТФ и молекул адгезии клетками эндотелия в присутствии анти- $\beta 2\text{GP-1}$ -антител, выделенных из плазмы крови пациенток с АФС, что доказывает их прокоагуляционный статус, устанавливающийся под действием этих антител.

R. Rai [74] показал, что АФС клинически проявляется тромбозами и инфарктами плаценты, васкулопатией спиральных артерий, наблюдаемой при потерях беременности, преждевременных родах, плацентарной недостаточности и гестационной гипертензии.

D. Thi Thuong и соавторы [81] доказали, что у пациенток с преэклампсией и HELLP-синдромом АФА приводят к более ранней манифестации клинических симптомов по сравнению с серонегативными по АФА пациентками.

K. Ritis и соавторы, P. Redecha и соавторы [82,83] описали механизм отторжения плода с участием АФА, основанный на активации АФА-индуцированного коагуляционного каскада с экспрессией нейтрофильными гранулоцитами ТФ, «кислородного взрыва» с повреждением децидуальной ткани и гибелью плода.

В своих исследованиях ученые [84, 85] установили, что поскольку воспаление, вызванное аллоиммунным ответом, также стимулирует экспрессию ТФ, то описанный механизм может сопровождать и реакции отторжения трансплантата.

Антитела к клеткам сосудистого эндотелия, или антиэндотелиальные антитела (АЭАТ)

У пациентов с АФС часто выявляются также антитела к эндотелиальным клеткам – антиэндотелиальные антитела (АЭАТ) – гетерогенная группа циркулирующих антител, выявляемая при васкулитах, различных аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [12, 86, 87, 88]. Как известно, причинами васкулопатии может быть как воспаление, так и тромбоз [89]. Эти же факторы лежат в основе патогенеза ПЭ. Как предполагается, АЭАТ подобно АФА взаимодействуют с антигенными мишенями на эндотелиоцитах, причем взаимодействие возможно тремя способами: непосредственно с антигенами – классическим способом, с лиганд-рецепторным комплексом и антигеном, мобилизованным на поверхности клетки из кровотока [1, 2, 90].

АЭАТ – это антитела, направленные организмом против компонентов собственных эндотелиоцитов. Они обнаруживаются в крови пациенток с различными аутоиммунными заболеваниями. Считается, что эти аутоантитела не являются непосредственной причиной заболевания и вырабатываются вторично в ответ на повреждение клеток эндотелия, вызванное каким-либо другим фактором (чаще всего вирусом).

АЭАТ впервые были обнаружены методом непрямой иммунофлюоресценции на криостатных срезах мышинной почки, а впоследствии – с использованием радиоиммунного и иммуноферментного методов (V. Adleret и соавт., 1994). В настоящее время их определяют с помощью различных подходов, включая метод непрямой иммунофлюоресценции и иммуногистохимическую технику. Но большинство исследователей предпочитают применять иммуноферментный метод (A. Neurkens и соавт., 1991; V. Adler и соавт., 1994).

Антигены-мишени для АЭАТ на эндотелиоцитах определены до конца не охарактеризованы, но, тем не менее, иллюстрируется взаимодействие АЭАТ с $\beta 2\text{GP-1}$, молекулами ДНК, гистонами, комплексами ДНК–гистон и тром-

боцитарным фактором-4. Имеются публикации [3,4], где показано, что АЭАТ может быть фактором гиперострого отторжения и немедленной потери органа после трансплантации.

Q. Sun и соавторы [5] рекомендуют постоянно проводить мониторинг титра АЭАТ – это связано с их присутствием в циркуляции крови, что является плохим прогнозом у женщин с трансплантацией солидных органов. Кроме того, исследователями отмечается [6], что более весомый вклад в дисфункцию трансплантата вносит синтез АЭАТ de novo, чем преисшествующие АЭАТ.

В 1998 г. T. Yamamoto и соавторы [7] продемонстрировали, что АЭАТ чаще выявляются при преэклампсии тяжелой степени (29,7%) по сравнению с умеренной (20%). Зарегистрирована взаимосвязь уровня АЭАТ с тяжелой протеинурией (более чем 200 мг/мл), причем уровень АЭАТ в меньшей степени зависит от гипертензии и от задержки внутриутробного развития плода. В данном исследовании [7] авторами проиллюстрирован цитотоксический эффект на культивируемые эндотелиальные клетки сыворотки, содержащей АЭАТ, женщин с преэклампсией.

Исследования, выполненные группой ученых – R. Roussev и соавторами [8], свидетельствуют, что анализ сывороток пациенток после самопроизвольного аборта показал, что 24% женщин были серопозитивны по АЭАТ и, кроме того, что инкубация эндотелиальных клеток пупочного канатика с этими сыворотками ведет к изменению фенотипа эндотелиоцитов на прокоагулянтный, что предполагает участие АЭАТ в активации системы гемостаза и фибринолиза.

O. Savage [9] в своих исследованиях демонстрирует, что взаимодействие АЭАТ с антигенами-мишенями на эндотелиоцитах возможно несколькими способами – посредством реакции прямой или комплементзависимой клеточной цитотоксичности либо связыванием Fab-фрагментов антител, которое может инициировать функциональные изменения эндотелиальных и тканевых факторов.

Представляет интерес исследование O. Sun и соавторов [10], которые в 2008 году проиллюстрировали, что АЭАТ способны причинить гибель эндотелиальных клеток по механизму апоптоза посредством Fas/Fas-лиганд-пути: воздействие инактивированной сыворотки на эндотелий отмечается возрастанием экспрессии CD95(Fas), апоптоз эндотелиоцитов ингибируется антителами против Fas-лиганда. Следовательно, как свидетельствует проведенное исследование, апоптоз инициируется как при непосредственном воздействии АЭАТ, так и совместно с ЕК – антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность через Fas-путь. Клетки, вступившие в цикл апоптоза, влияют на формирование прокоагулянтного эндотелиального фенотипа. Маркеры апоптоза – ядерные и цитоплазмные способны выступать в качестве антигенов-мишеней для АЭАТ на клетках эндотелия. Данный механизм при системном склерозе в основном описан и, кроме того, при АФС, что является одним из возможных этиологических факторов отторжения плода при невынашивании беременности.

Согласно данным некоторых публикаций [11] – гуморальный ответ в аллогенных системах имеет две составляющие: специфическую, опосредованную антителами против молекул HLA и против антигенов групп крови, а также условно неспецифическую, представленную аутоантителами.

ВЫВОДЫ

Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что, исходя из клинических представлений об иммунитете в аллогенных системах, гуморальное отторжение можно считать одним из патогенетических факторов при отклонениях от физиологического течения беременности.

Акушерська патологія внаслідок гуморального відторгнення

П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, І.С. Цехмистренко, С.А. Журавльова

Obstetric pathology due to humoral rejection

P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, S.A. Zhuravleva

У статті висвітлені дані зарубіжних досліджень та клінічних протоколів про патологію вагітності, що характеризується активацією клітинного та гуморального ланок імунної системи з розвитком клінічних проявів відторгнення різного ступеня вираженості. У публікаціях висловлюються ідеї про паралелі між гострим відторгненням трансплантата і процесом відторгнення плода при спонтанному аборті і, крім того, між відторгненням і преєклампсією.

На сьогодні клітинні механізми відторгнення аlogenного або напівалогенного трансплантата є більш вивченими, ніж гуморальні. Продемонстровано, що всі типи відторгнення проходять із залученням антитіл різної природи.

Ключові слова: вагітність, гуморальне відторгнення, алоантитіла, автоантитіла, анти-HLA-антитіла, група крові, алоантитіла до антигенів, ембріональні антитіла, агоністичні антитіла, антиендотеліальні антитіла.

In this study was included data of foreign articles and clinical protocols – violation leads to the development of pregnancy pathology, is characterized by the activation of cellular and humoral immune system with the development of clinical manifestations of varying degrees of severity of rejection. The publications expressed the idea of parallels between acute graft rejection, and rejection of the fetus in spontaneous abortion and, in addition, between exclusion and pre-eclampsia.

The cellular mechanisms of rejection of allogeneic transplant or semi-allogeneic are more studied than humoral in the present period of time. Demonstrated that all types of rejection are with the involvement of different nature antibodies.

Key words: pregnancy, humoral rejection, alloantibodies, autoantibodies, anti-HLA-antibodies, blood group alloantibodies to antigens, embryonic antibodies, agonist antibodies, antiendothelial antibodies.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Журавлева Светлана Анатольевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Evidence for the expression of HLA-C class I mRNA and protein by human first trimester trophoblast. / A. King, C. Woocock, A.M. Sharkey, L. Gardner, A. Beretta, A.G. Siccardi [et al.] // J. Immunol. 1996; 156(6): 2068–76.
- Humoral autoimmunity against endothelium: theory or reality? / P. Meroni, N. Ronda, E. Raschi, M.O. Borghi // Trends Immunol. 2005; 25(5): 275–81.
- Hyperacute allograft rejection mediated by anti-vascular endothelial cell antibodies with a negative monocyte crossmatch. / S.C. Jordan, H.K. Yap, R.S. Sakai, P. Alfonso, M. Fitchman // Transplantation. 1988; 46(4): 585–87.
- Role of MHC and non-MHC alloantibodies in graft rejection. / M.L. Rose // Curr. Opin. Organ Transplant. 2004; 9: 16–22.
- Circulating anti-endothelial cell antibodies are associated with poor outcome in renal allograft recipients with acute rejection. / Q. Sun, Z. Liu, J. Chen, H. Chen, J. Wen, D. Cheng [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3(5): 1479–86.
- De novo development of circulating anti-endothelial cell antibodies rather than pre-existing antibodies is associated with post-transplant allograft rejection. / Q. Sun, Z. Cheng, D. Cheng, J. Chen, S. Ji, J. Wen [et al.] // Kidney Int. 2011; 79(6): 655–62.
- Anti-endothelial cell antibody in preeclampsia: clinical findings and serum cytotoxicity to endothelial cell. / T. Yamamoto, Y. Geshi, S. Kuno, N. Kase, H. Mori // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 1998; 21(5): 191–7.
- Anti-endothelial cell antibodies: another cause for pregnancy loss? / R.G. Roussev, J.J. Stern, B.D. Kaider // Am. J. Reprod. Immunol. 1998; 39(2): 89–95.
- Endothelial cell antibodies: pathogenetic or epiphenomenon? / Savage C.O.S. // Nephrol. Dial. Transplant. 1994; 9(10): 1362–3.
- Circulating anti-endothelial cell antibodies are associated with poor outcome in renal allograft recipients with acute rejection. / Q. Sun, Z. Liu, J. Chen, H. Chen, J. Wen, D. Cheng [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3(5): 1479–86
- Гуморальное отторжение в генезе акушерской патологии / М.М. Зиганшина, С.В. Павлович, Н.В. Бовин, Г.Т. Сухих // Журнал Акушерство и гинекология. 2013; 6: 3–10.
- Anti-endothelial cell antibodies from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura specifically activate small vessel endothelial cells. / S. Praprotnik, M. Blank, Y. Levy, S. Tavor, M.C. Boffa, B. Weksler [et al.] // Int. Immunol. 2001; 13(2): 203–10.
- Incidence of non-cellular (humoral) rejection unchanged in the 1990 decade despite a decrease in cellular rejection. / G.A. Cogert, S. Subherwal, G. Wu [et al.] // J. Heart Lung Transplant. 2003; 22: 119–142.
- An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. / E. Laresgoiti-Servitje, N. Gomez-Lopez, D.M. Olson // Hum. Reprod. Update. 2010; 16(5): 510–24.
- Comparative studies of placentation and immunology in non-human primates suggest a scenario for the evolution of deep trophoblast invasion and an explanation for human pregnancy disorders. / Carter A.M. // Reproduction. 2011; 141(4): 391–6.
- Immunological study of the donor-recipient pair. / M.G. Ercilla, J. Martorell // Nefrologia. 2010; 30(Suppl.2): S60–70.
- Desensitization protocol in highly HLA-sensitized and ABO-incompatible high titre kidney transplantation. / J. Uchida, Y. Machida, T. Iwai, T. Naquanuma, K. Kitamoto, T. Iquchi [et al.] // Transplant. Proc. 2010; 42(10): 3998–4002.
- Heterozygosity in CTLA-4 gene and severe preeclampsia. / A. Samsami Dehaghani, M. Doroudchi, T. Kalantari, A.M. Pezeshki, A. Ghaderi // Int. J. Gynecol. Obstet. 2005; 88(1): 19–24.
- Unexplained fetal death has a biological signature of maternal anti-fetal rejection: chronic chorioamnionitis and alloimmune anti-human leukocyte antigen antibodies. / J. Lee, R. Romero, Z. Dong, Y. Xu, F. Qureshi, S. Jacques [et al.] // Histopathology. 2011; 59(5): 928–38.
- Induction of immunologic tolerance for transplantation. / A.A. Rossini, D.L. Greiner, J.P. Mordes // Physiol. Rev. 1999; 79(1): 99–110.
- HLA-specific alloantibodies and renal graft outcome. / S. Sumitran-Holgersson // Nephrol. Dial. Transplant. 2001; 16(5): 897–904.
- Immunoglobulin M-to-Immunoglobulin G anti-human leukocyte antigen class II antibody switching in cardiac transplant recipients is associated with an increased risk of cellular rejection and coronary artery disease culprit. / K. Lietz, R. John, E. Burke, M. Schuster, T.B. Rogers, N. Suciu-Foca [et al.] // Circulation. 2005; 112(6): 2468–76.
- Mechanisms and role of HLA and non-HLA alloantibodies. / K.J. Tinckam, A. Chandraker // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 1(3): 404–14.
- Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of antibody-dependent graft injury. / G.A. Bohmig, M. Exner, A. Habicht, M. Schillinger, U. Lang, J. Kletzmayr [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 2002; 13(4): 1091–9.
- Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. / R.B. Colvin // J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 18(4): 1046–56.
- Prevalence and qualitative properties of circulating anti-human leukocyte antigen alloantibodies after pregnancy: no association with unexplained recurrent miscarriage. / G. Bartel, K. Walch, M. Wahrmann, S. Plis, L. Kussel, S. Polteranes [et al.] // Hum. Immunol. 2011; 72(2): 187–92.
- A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies, and C4d. / J. Lee, R. Romero, Y. Xu, J.S. Kim, V. Topping, W. Yoo [et al.] // PLoS One. 2011; 6(2): e16806.
- A prospective study of the incidence, time of appearance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. / L. Regan, P.R. Braude, D.P. Hill // Hum. Reprod. 1991; 6(2): 294–8.
- The presence of HLA-antibodies in recurrent miscarriage patients is associated with a reduced chance of a live birth. / H.S. Nielsen, M.D. Witvliet, R. Steffensen, G.W. Haasnoot, E. Goumy, O.B. Christiansen [et al.] // J. Reprod. Immunol. 2010; 87(1-2): 67–73.
- Maternal HLA panel-reactive antibodies in early gestation positively correlate with chronic chorioamnionitis: evidence in support of the chronic nature of maternal anti-fetal rejection. / J. Lee, R. Romero, Y. Xu, J.S. Kim, J.Y. Park, J.P. Kusanovic [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. 2011; 66(6): 510–26.
- Villitis of unknown etiology is associated with a distinct pattern of chemokine up-regulation in the feto-maternal and placental compartments: implications for conjoint maternal allograft rejection and maternal anti-fetal craft-

- versus-host disease. / M.J. Kim, R. Romero, C.J. Kim, A.L. Tarca, S. Chhauy, C. LaJeunesse [et al.] // *J. Immunol.* 2009; 182(6): 3919–27.
32. Involvement of Hofbauer cells and maternal T cells in villitis of unknown aetiology / J.S. Kim, R. Romero, M.R. Kim, Y.M. Kim, L. Friel, J. Espinosa, C.J. Kim // *Histopathology.* 2008; 52(4): 457–64.
33. Maternal cells in chorionic villi from placentae of normal and abnormal human pregnancies. / C.A. Labarrere, W.P. Faulk // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995; 33(1): 54–9.
34. Villitis of unknown etiology is associated with major infiltration of fetal tissue by maternal inflammatory cells. / R.W. Redline, P. Patterson // *Am. J. Pathol.* 1993; 143(2): 473–79.
35. Mechanisms of isoimmunization. I. The transplacental passage of fetal erythrocytes in homospesific pregnancies. / F.Cohen, W.W. Zuelzer, D.C. Gustafson, M.M. Evans // *Blood.* 1964; 23: 621–46.
36. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects / E.S. Sebring, H.F. Polesky // *Transfusion.* 1990; 30(4): 344–57.
37. Immunological analogy between allograft rejection, recurrent abortion and preeclampsia – the same basic mechanism? / J.R. Wilczynski // *Hum. Immunol.* 2006; 67(7): 492–511.
38. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogenic fetus. / A. Erlebacher // *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13(1): 23–33.
39. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. / Carp Howard J.A., ed // *Informa UK Ltd.*; 2007. 290 p.
40. The immune system in pregnancy: Friend or foe? / R. Raghupathy // *Kuwait Med. J.* 2009; 41(2): 93–102.
41. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. – 752 с.
42. Acute transplant rejection induced by blood transfusion reaction to the Kidd blood group system. / S. Holt, H. Donaldson, G. Hazlehurst, Z. Varghese, M. Contreras, E. Kingdom [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(9): 2403–6.
43. Detection of allogeneic blood group A and B enzyme activities in patients with ABO incompatible kidney transplantation. / M. Tasaki, T. Nakajima, N. Imai, Y. Nakagawa, K. Saito, K. Takahashi [et al.] // *Glycobiology.* 2010; 20(10): 1251–8.
44. The histo-blood group ABO system and tissue transplantation. / T. Eastlund // *Transfusion.* 1998; 38(10): 975–88.
45. Successful ABO incompatible organ transplantation. / A.L. Dahlseide // *Univ. Alberta Health Sci. J.* 2005; 2(1): 17–20.
46. Red cell antigens as functional molecules and obstacles to transfusion. / G. Garratty, M.J. Telen, L.D. Petz // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2002; 445–62.
47. Опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени / С.В. Готье, О.М. Цирульникова, А.А. Аммосов, Ю.Э. Лурье, Я.Г. Мойсюк, В.Н. Попцов [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2011; 13(2): 21–8.
48. The relationship between blood groups and disease. / D.J. Anstee // *Blood.* 2010; 115(23): 4635–43.
49. Bullet points from SHOT: key messages and recommendations from the Annual SHOT Report 2013. / P.H. Bolton-Maggs // *Transfus Med* 2013; 23(4): 215–6.
50. ABO bloods group incompatibility in recurrent abortion. / N. Ghasemi, M.H. Sheikhha, R. Davar, S. Soleimani // *Iran. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 29(1): 62–6.
51. Genetic counseling in two cases of possible ABO incompatibility. / S.G. Saldanha, A.R. Costa // *Rev. Brasil. Genet.* 1979; 2(3): 191–8.
52. Association of Lewis blood group phenotype with preterm premature rupture of membranes. / S. Lurie, Z. Ben-Aroya, S. Eldar, O. Sadan // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003; 10(5): 291–93.
53. Regulation of primary alloantibody response through antecedent exposure to a microbial T-cell epitope. / K.E. Hudson, E. Lin, J.E. Hendrickson // *Blood.* 2010; 115(19): 3989–96.
54. HLA-association of serum levels of natural antibodies. / E. Pozsonyi, B. Gyorgy, T. Berki, Z. Banklaci, E. Buzas, K. Rajicz [et al.] // *Mol. Immunol.* 2009; 46(7): 1413–23.
55. Changes of maternal serum natural antibodies of IgG class to proteins MB* S100, ACBP14/18 and MP65 and embryonic misdevelopments in humans. / A.B. Poletaev, S.G. Morozov // *Human Antibody* 2000; 9: 4: 216–222.
56. Trophoblast cell-specific carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 9 is not required for placental development or a positive outcome of allotypic pregnancies. / D. Finkenzeller, B. Fischer, J. McLaughlin, H. Schrewe, B. Ledermann, W. Zimmermann // *Molecular and Cellular Biology* 2000; 20: 19: 7140–7145.
57. Developmental expression and subcellular localization of mouse MATER, an oocyte-specific protein essential for early development. / Z.B. Tong, L. Gold, A. De Pol, K. Vanevski, H. Dorward, P. Sena, C. Palumbo, C.A. Bondy, L.M. Nelson // *Endocrinology* 2004; 145: 1427–1434.
58. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins. / M. Landor // *Ann. Allergy, Asthma a. Immunology* 1995; 474: 4: 279–283.
59. Is preeclampsia an autoimmune disease? / Y. Xia, R.E. Kellems // *Clin. Immunol.* 2009; 133(1): 1–12.
60. Agonistic antibody-triggered stimulation of angiotensin II type 1 receptor and renal allograft vascular pathology. / D. Dragn // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(7): 1819–22.
61. Potential roles of angiotensin receptor-activating autoantibody in the pathophysiology of preeclampsia. / Y. Xia, S.M. Ramin, R.E. Kellems // *Hypertension.* 2007; 50(2): 269–75.
62. Agonistic autoantibodies to the AT1 receptor in a transgenic rat model of preeclampsia. / R. Dechend, P. Gratzke, G. Wallukat, E. Shagdarsuren, R. Plehm, J.H. Brdgen [et al.] // *Hypertension.* 2005; 45(4): 742–46.
63. Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type 1 receptor (AT1-AA) in pregnant rats. / B. LaMarca, M. Parrish, L. Fournier, S.R. Murphy, L. Roberts, P. Glover [et al.] // *Hypertension.* 2009; 54(4): 905–9.
64. Angiotensin II type 1 receptor agonistic antibodies reflect fundamental alterations in the uteroplacental vasculature. / T. Walther, G. Wallukat, A. Jank, S. Bartel, H.P. Schultheiss, R. Faber [et al.] // *Hypertension.* 2005; 46(6): 1275–79.
65. Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia. / C.A. Hubel, G. Wallukat, M. Wolf, F. Herse, A. Rajakumar, J.M. Roberts [et al.] // *Hypertension.* 2007; 49(3): 612–17.
66. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. / Y. Xia, C.C. Zhou, S.M. Ramin, R.E. Kellems // *J. Immunol.* 2007; 179(6): 3391–95.
67. Rounded intraplacental haematomas due to decidual vasculopathy have a distinctive morphology. / B. Fitzgerald, P. Shannon, J. Kingdom, S. Keating // *J. Clin. Pathol.* 2011; 64(8): 729–32.
68. Antibody and complement in transplant vasculopathy. / J. Wehner, C.N. Morrell, T. Reynolds, E.R. Rodriguez, Baldwin W.M. 3rd. // *Circ. Res.* 2007; 100(2): 191–203.
69. Antiphospholipid syndrome. / S.C. Keswani, N. Chauhan // *J. Roy. Soc. Med.* 2002; 95(7): 336–41.
70. Management of antiphospholipid antibody syndrome. / W. Lim, M.A. Growther, J.W. Eikelboom // *JAMA.* 2006; 295(9): 1050–57.
71. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. / J.H. Rand // *Circ. Res.* 2002; 90(1): 29–37.
72. Роль антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Т.Н. Шляхтенко, С.А. Сельков // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2002; 50(2): 18–23.
73. Профилактика повторных репродуктивных потерь при антифосфолипидном синдроме / А.Д. Макацария, Е.Н. Шаховская // *Врач.* 2008; 10: 89–91.
74. Obstetric management of antiphospholipid syndrome. / R. Rai // *J. Autoimmun.* 2000; 15(2): 203–7.
75. European forum on antiphospholipid antibodies: brief history report and governance document. / R. Cervera // *Lupus.* 2012; 21(7): 699–703.
76. Challenges in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. / K. Devreese, M.F. Hoylaerts // *Clin. Chem.* 2010; 56(6): 930–40.
77. Pathogenic mechanisms of the anti-phospholipid antibodies. / C.A. Núñez-Álvarez, J. Cabiedes // *Reumatol. Clin.* 2011; 7(1): 72–6.
78. Seronegative antiphospholipid syndrome. / G.R. Hughes, M.A. Khamashta // *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62(12): 1127.
79. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient “seronegative” antiphospholipid syndrome. / C. Miret, R. Cervera, J.C. Reverter, M. Garcia-Carrasco,
- M. Ramos // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997; 15: 541–4.
80. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome and alloimmunity: a case report. / S.A. Castaneda Ospina, W.D. Cardona Maya, J.C. Bueno Sanchez, A.P. Cadavid Jaramillo // *Sao Paulo Med. J.* 2003; 121(6): 248–50.
81. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. / D.L. Thi Thuong, N. Tieuile, N. Costedoat, M.R. Andreu, B. Wechsler, D. Vauthier-Brouzes [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64(2): 273–78.
82. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. / K. Ritis, M. Doumas, D. Mastellos, A. Micheli, S. Giaglis, P. Magotti [et al.] // *J. Immunol.* 2006; 177(7): 4794–801.
83. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody-induced fetal injury. / P. Redecha, R. Tilley, M. Tencati, J.E. Salmon, D. Kirchhofer, N. Mackman [et al.] // *Blood.* 2007; 110(7): 2423–31.
84. Tissue factor as a proinflammatory agent. / M.I. Bokarewa, J.H. Morrissey, A. Tarkowsky // *Arthr. Res.* 2002; 4(3): 190–5.
85. Tissue factor antisense oligonucleotides prevent renal ischemia-reperfusion injury. / M. Matsuyama, R. Yoshimura, K. Akioka, M. Okamoto, H. Ushigome, Y. Kadotani [et al.] // *Transplantation.* 2003; 76(5): 786–91.
86. Anti-endothelial cell antibodies are associated with peripheral arterial disease and markers of endothelial dysfunction and inflammation. / C. Varela, J. de Haro, S. Bleda, L. Esparza, I.L. de Maturana, F. Acin // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 13(5): 463–7.
87. Praprotnik S. Anti-endothelial cell antibodies from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura specifically activate small vessel endothelial cells / S. Praprotnik [et al.] // *Intern. Immunol.* – 2001. – V. 13 (2). – P. 203–210.
88. Varela C. Anti-endothelial cell antibodies are associated with peripheral arterial disease and markers of endothelial dysfunction and inflammation. / C. Varela // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2011. – V. 13 (5). – P. 463–7.
89. Сienlik P. Vasculopathy and vasculitis in systemic lupus erythematosus. / P. Сienlik // *Pol Arch Med Wewn.* – 2008. – V. 118(1–2). – P. 57–63.
90. Youinou P. New target antigens for anti-endothelial cell antibodies. / P. Youinou // *Immunobiology.* – 2005. – V. 210(10). – P. 789–97.
91. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 640 с.
92. Хайтов Р.М. Иммунология: учеб. для студентов мед. вузов. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 311 с.
93. Осидка Л.В. и соавт.: метод. пособие для врачей. – Санкт-Петербург, 2009. – 58 с.
94. Abul K. Abbas et al. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 5th edition, 2015 Elsevier.

Статья поступила в редакцию 28.04.2016