

УДК [618.2 – 092.19+618.39 – 092:612.017]
DOI 10.11603/24116-4944.2016.1.6025

©Л. І. Сегедій

Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького

ІМУНОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ІМУНОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ. В оглядовій статті наведено дані численних публікацій щодо імунологічної детермінованості безпліддя, несприятливого перебігу та завершення вагітності. Детально викладено причини репродуктивних втрат, пов'язаних із імунологічними проблемами, патогенетичні механізми їх розвитку, сучасні можливості корекції констатованих розладів.

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ. В обзорной статье представлены данные многочисленных публикаций о иммунологической детерминированности бесплодия, неблагоприятном течении и окончании беременности. Подробно изложены причины репродуктивных потерь, связанных с иммунологическими проблемами, патогенетические механизмы их развития, современные возможности коррекции констатированных нарушений.

IMMUNOLOGICAL SUPPORT OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND IMMUNOPATHOGENETIC ASPECTS OF REPRODUCTIVE LOSSES. The data of many publications on immune reasons of infertility, adverse pregnancy progress and completion are presented in this survey. Reproductive losses associated with immunological problems, pathogenetic mechanisms of their development, the modern possibility of correction of the disorders are set out in detail.

Ключові слова: безпліддя, імунологічні розлади, цитокини, репродуктивні втрати.

Ключевые слова: бесплодие, иммунологические расстройства, цитокины, репродуктивные потери.

Key words: infertility, immunologic disorders, cytokines, reproductive losses.

В останні роки дедалі більше уваги відводиться імунологічним проблемам несприятливого перебігу та завершення вагітності – з перших годин після зачаття і до початку пологової діяльності. Відтак імунологічні дослідження є важливою складовою оцінки перебігу вагітності. Адже плід стосовно матері є генетично напівчужорідним організмом. Алогенність плода полягає в тому, що всі клітини містять, крім гаплоїдного набору HLA-антигенів матері, гаплоїдний набір HLA-антигенів батька [1]. Адже дозрівання заплідненої яйцеклітини до плода в напівчужорідному організмі матері може здійснюватися за умови достатнього рівня імуносупресії, що стає перешкодою на шляху реалізації імунної атаки материнського організму на плід [2–4].

У розпізнаванні імунною системою алогенних і напівалогенних клітин та індукції реакції відторгнення трансплантата основна роль належить генам головного комплексу гістосумісності (Major Histocompatibility Complex – MHC). Комплекс генів MHC знаходиться на короткому плечі шостої хромосоми і кодує поверхневі клітинні лейкоцитарні антигени людини (Human Leukocyte Antigens – HLA). Останні відіграють вирішальну роль в антигеноспецифічних взаємовідносинах клітин. Гістосумісність за антигенами HLA трактується як один із центральних маркерів імунопатології звичної втрати вагітності [4–6].

Суттєва роль в процесі запліднення належить також антигенам блискучої оболонки (zona pellucida – ZP) яйцеклітини. Власне ця ділянка яйцеклітини є однією із найважливіших структур, що забезпечує нормальний перебіг процесів запліднення та раннього ембріогенезу.

Антигенна мозаїка ZP яйцеклітини складна, вона містить перехресно реагуючі та, можливо, видоспецифічні антигени. Наявність антизональних антитіл є одним із етіологічних чинників безпліддя імунного генезу в жінок. При цьому встановлено, що у жінок з імунозалежним безпліддям одночасно не виявляються антизональні та антиспермальні антитіла. Імовірно, ці два типи антитіл беруть участь у конфлікті «чоловік – жінка» в різних ситуаціях [7].

Крім імунних реакцій, що негативно впливають на процес запліднення, існує ще ряд розчинних та клітинно-асоційованих молекул із потенційною антифертильною активністю: інтегрини, ендометріальні фактори адгезії, муцини (зокрема MUC-1), лейкоїд-інгібуючий фактор (leukemia inhibitory factor – LIF) [7].

З часу імплантації та настання вагітності спостерігаються структурні зміни в імунній системі, які зводяться до індукованого вагітністю транзиторного імунодефіциту [8]. Переривання вагітності, за сучасним трактуванням, розглядається як імунодефіцитний стан, при якому знижені імунологічні реакції материнського організму не можуть забезпечити необхідний рівень імуносупресії для захисту зародка (плода) від імунної агресії матері [9, 10]. В основі невиношування – неадекватна реакція імунної системи материнського організму на вагітність [11].

За даними Т. В. Овсянникової і співавт. [12], близько 80 % репродуктивних втрат пов'язано з імунологічними проблемами. При обстеженні подружніх пар з безпліддям нез'ясованого генезу в кожному 5 випадку підтверджено його імунологічну детермінованість [13]. Так, відображенням причетності імунних реакцій до розладів

репродуктивних процесів у материнському організмі є підвищений рівень автоантитіл до щитоподібної залози [14], фосфоліпідів – важливої складової всіх біологічних мембран [15, 16], гормонів, зокрема – прогестерону [17] та хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) [18, 9].

Автоімунізація до ХГЛ зумовлена попереднім ендокринним захворюванням або призначенням гонадотропінів у програмі стимуляції суперовуляції, вимагає своєчасної та індивідуально підібраної медикаментозної корекції [18]. Мішенню автоімунної атаки може бути також яєчник. Клінічно це найчастіше проявляється передчасним згасанням функції яєчників. Внаслідок антиоваріальної автоімунної відповіді можуть розвинутися і такі хвороби, як синдром полікістозних яєчників та ендометріоз [19].

Чернишов В. П., Мозгова О. М. [9] наявність антифосфоліпідних антитіл (АФАТ) та/або антитіл до ХГЛ у поєднанні з відхиленнями показників розгорнутих імуограм та гормональних досліджень розцінюють як несприятливі чинники перебігу гестаційного процесу після IVF & ET (in vitro fertilization and embryo transfer) – доклінічну стадію загрози переривання вагітності. Наявні також повідомлення про негативний вплив на перебіг гестаційного процесу антинуклеарних антитіл [20]. На противагу негативному впливу перелічених вище автоантитіл на перебіг гестаційного процесу, наявність антитіл до батьківських лейкоцитів (АБЛ) є важливою передумовою сприятливого перебігу вагітності. За умов фізіологічного перебігу гестаційного процесу АБЛ можна виявити вже на 5 тижні вагітності. Вони захищають плід від материнських натуральних кілерів, які можуть спричинити відторгнення ембріона [20]. Імуносупресорні цитокіни стимулюють вироблення АБЛ [21].

В останні десятиліття в генезі порушень гестаційного процесу підтверджена роль імунологічних порушень на рівні міжклітинних зв'язків. Йдеться про зміни цитокінового профілю, зокрема при невиношуванні [22].

Цитокіни – це активні речовини білкової, неімунноглобулінової природи, що включаються у всі етапи як системної, так і місцевої імунної відповіді, підтримуючи імунологічний гомеостаз організму. Залежно від типу цитокінів, що продукуються Т-хелперами (Th), розрізняють Th 1 та Th 2 клітини. Th 1 клітини шляхом продукції прозапальних цитокінів, зокрема IL-2, TNF- α , інтерферону- γ , стимулюють процеси клітинного імунітету. Th 2 клітини, продукуючи протизапальні цитокіни, зокрема IL-4, IL-5, IL-10, гальмують реакції клітинного імунітету та сприяють синтезу антитіл.

При фізіологічному перебігу вагітності, починаючи з ранніх термінів, у крові матері переважають цитокіни Th 2 типу. Ці регуляторні цитокіни протягом всієї вагітності посилено продукуються на рівні фетоплацентарного комплексу в децидуальній тканині та плаценті [23, 24].

У забезпеченні сприятливого перебігу гестаційного процесу важлива роль належить цитокіновому гомеостазу [22]. Згідно з сучасними уявленнями концепція імунного забезпечення вагітності зводиться до дисбалансу між Т-хелперами 1 типу (Th 1) та Т-хелперами 2 типу (Th 2) материнської імунної відповіді в бік пригнічення Th 1 клітинної активності та збільшення Th 2 клітинної реактивності [3, 24, 21].

У разі загрози переривання вагітності цитокіновий профіль змінюється в бік переважання прозапальних цитокінів [25]. Прозапальні цитокіни, володіючи прямою

ембріотоксичною дією [26], при значному підвищенні їх рівня можуть зумовити гіпоплазію хоріона. Якщо в таких умовах вдається зберегти вагітність, може розвинути первинна плацентарна недостатність [2]. Підвищений рівень прозапальних цитокінів сприяє також розм'якшенню та вкороченню шийки матки шляхом посилення продукції ферментів, що руйнують волокна колагену та еластину в міжклітинному матриксі шийки матки [27].

При загрозі передчасних пологів підвищується рівень прозапальних цитокінів як на локальному [28], так і на системному [29] рівнях. У разі недостатності лютеїнової фази (НЛФ) змінюється цитокіновий профіль ендометрія в бік превалювання змін прозапального характеру, домінування факторів з імуоагресивною активністю [30].

Прозапальні цитокіни активують цитотоксичні властивості NK-клітин. Потужний імуносупресивний вплив на NK-клітини чинить продукований в плаценті TGF- β (transforming growth factor beta), знижуючи їх потенціал як можливих реалізаторів переривання вагітності [3].

Успішне завершення вагітності значною мірою визначається адекватною взаємодією імунної системи матері та фетоплацентарного комплексу [20]. Потужним резервуаром імуносупресорних факторів, що попереджують відторгнення плода материнським організмом, є плацента [31]. У разі фізіологічного перебігу вагітності формується своєрідна цитокінова сітка, що регулює складні процеси взаємозв'язків всіх клітин плаценти та визначає їх функціональну спроможність [32].

Протягом усього періоду вагітності активні процеси, спрямовані на імуносупресію, здійснюються також на рівні фетоплацентарного комплексу завдяки продукції лімфоцитами, що містяться в плаценті, IL-10 та інших цитокінів імуносупресивної спрямованості. Завдяки цитокінам та їх рецепторам відбувається взаємодія клітин трофобласта та децидуальної оболонки, що забезпечує толерантність між організмом матері та плодом [33].

Належний рівень імуносупресії – необхідної передумови сприятливого перебігу вагітності забезпечується завдяки посиленій продукції цитокінів, зокрема IL-10 [23, 34]. Наявні окремі повідомлення про зниження вмісту IL-10 при перериванні вагітності [35, 31].

Роль адекватного рівня імуносупресивного цитокіну IL-10 у забезпеченні нормального перебігу вагітності підтверджена і в експериментальних дослідженнях [36, 37]. Введення щурам у терміни 14–17 днів вагітності ліпополісахариду зумовлювало їх загибель або передчасні пологи. Ці процеси супроводжувались підвищеними рівнями TNF- α та оксиду азоту (NO), посиленням процесів апоптозу в плаценті. Одночасне введення з ліпополісахаридом IL-10 сприяло зниженню рівня TNF- α та NO, що зумовлювало зменшення частоти розвитку передчасних пологів та ускладнень [36, 37]. З'ясовано також, що збільшення продукції прозапальних цитокінів у тканині головного мозку асоціюється з ознаками перивентрикулярної лейкомаляції, що може стати морфологічним підґрунтям ризику розвитку дитячого церебрального паралічу [38]. Крім того, в експериментальних дослідженнях, проведених у мавп, підтверджений блокуючий вплив IL-10 на синтез простагландинів, що суттєво зменшує ризик передчасних пологів [39].

Незалежно від характеру ініціального чинника патологічного перебігу вагітності виявляються однотипні

зміни цитокинового профілю, а саме підвищення вмісту прозапальних цитокинів [40], які при нормальному перебігу вагітності практично не визначаються [41]. Значне підвищення вмісту прозапальних цитокинів виявлено і при невдалому застосуванні ДРТ (допоміжних репродуктивних технологій) [42].

Підвищений рівень прозапальних цитокинів часто асоціюється з інфекційними чинниками [43]. Персистенція в ендометрії умовно-патогенних мікроорганізмів та вірусів супроводжується активацією імунopatологічних процесів, наступним підвищенням вмісту прозапальних цитокинів. Це перешкоджає в передімплантаційному періоді локальній імуносупресії, яка є необхідною передумовою імплантації ембріона [44].

Слід водночас враховувати, що зміни цитокинового профілю значною мірою детерміновані патологією, на фоні якої настала вагітність. Так, при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози виявлено своєрідний дисбаланс у цитокиновій системі, що зводиться до значного підвищення рівнів IL-2, TNF- α , незначного підвищення вмісту інтерферону- γ [45]. Своєрідні зміни цитокинового профілю виявлені і при ендометриозі [46]. Вони зводяться до суттєвого підвищення рівня IL-6 та вмісту CD8+ лімфоцитів.

Th 1 лімфоцити, що продукують прозапальні цитокини, і Th 2 лімфоцити – продуценти протизапальних цитокинів, перебувають в своєрідних антагоністичних відношеннях. За умов адекватного функціонування саногенних механізмів захисту забезпечується належний для певної ситуації цитокиновий гомеостаз за рахунок посилення активності протизапальних цитокинів. Показове в цьому плані підвищення вмісту протизапальних цитокинів, властиве нормальному перебігу вагітності.

Крім інтерлейкінів, у забезпеченні належної імуносупресії під час вагітності важлива роль належить факторам росту: плацентарному (PIGF), тромбоцитарному (PDGF), інсуліноподібному-1 (IGF-1) [47]. За вмістом цих факторів росту можна визначити адекватне функціонування складної біологічної системи «мати–плацента–плід» [48]. При зниженні продукції перелічених факторів росту в I триместрі вагітності розвивається первинна плацентарна недостатність [47].

З факторів росту, що сприятливо впливають на перебіг вагітності, на увагу заслуговує TGF- β – цитокін імуносупресивної дії [3, 34]. TGF- β – це плейотропний та мультифункціональний цитокін, що продукується моноцитами, макрофагами, нейтрофілами, лімфоцитами, тромбоцитами, фібробластами, кератиноцитами та іншими клітинами [49]. Під час вагітності TGF- β інтенсивно продукується на рівні фетоплацентарного комплексу, завдяки чому забезпечується адекватний для нормального перебігу вагітності рівень цього імуносупресивного цитокину [50].

TGF- β регулює процеси інвазії трофобласта. Володіючи імуносупресивними властивостями, TGF- β пригнічує синтез прозапальних цитокинів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), знижує їх продукцію в амніоні та клітинах децидуальної оболонки, пригнічує активовані лімфокінами NK-клітини [51].

Вплив TGF- β на перебіг вагітності залишається недостатньо вивченим. В останні роки натрапляємо лише на окремі повідомлення про зміни вмісту TGF- β під час ускладненого перебігу вагітності [24]. Зазначимо водно-

час, що в останні роки в інших галузях медицини отримано позитивні результати щодо інформативності змін вмісту TGF- β в плані оцінки ступеня тяжкості та варіанта перебігу різних захворювань [52]. Доцільність визначення вмісту TGF- β в сироватці крові може бути проілюстрована результатами фундаментальних досліджень, проведених у хворих на хронічний гепатит. Встановлено, що між підвищенням рівня TGF- β в сироватці крові та ступенем фіброзної трансформації печінкової тканини наявна пряма залежність [53].

При недостатньому синтезі таких факторів росту тканин плода і плаценти, як гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий (GM-CSF) та колоніестимулюючий (CSF-1), порушується васкуляризація плаценти [54], стоншення та фрагментація її [7].

Серед інших причин, що унеможливають імплантацію зародка та настання вагітності, важлива роль належить розладам ендометріальної рецептивності [29], порушенням інтенсивності процесів клітинної проліферації та апоптозу в ендометрії [55]. Епітеліальні клітини, що продукують хемокіни, можуть сприяти інфільтрації ендометрія NK-клітинами та іншими лейкоцитами, внаслідок чого змінюється ендометріальна архітектура, порушуються процеси імплантації ембріона [56].

При вивченні експресії Vcl-2 (прототипу сімейства генів, що регулюють чутливість клітин до апоптичних сигналів), p53 – протеїну, безпосередньо причетного до різних клітинних процесів, та цитологічних маркерів апоптозу в пацієнток з багаторазовими невдачами імплантації в циклах IVF & ET виявлено підвищення активності апоптозу, що може бути однією з причин порушень імплантації [57].

Враховуючи здатність медіаторів запалення та апоптозу проникати через тканинні бар'єри, включаючи плацентарний, їх значну цитотоксичність при надмірних концентраціях і особливу чутливість легеневої тканини плода до їх пошкоджувальної дії, роль цих речовин в патогенезі респіраторних розладів у новонароджених безперечна, що найбільш чітко проявляється у недоношених дітей [58].

На результатах досліджень щодо імунологічних порушень, виявлених при несприятливому перебігу гестаційного процесу, базуються пропоновані методи корекції констатованих змін. Так, за наявності авто- та алоімунної патології обґрунтована доцільність проведення плазмаферезу для зв'язування імунних комплексів [59].

У плані можливості імункорекції на увагу заслуговують рекомендації стосовно доцільності превентивного застосування при гіперандрогенії, антифосфоліпідному синдромі та інших імунних порушеннях людського імуноглобуліну нормального. При наявності імунних порушень у жінок зі звиклим невиношуванням вагітності підтверджена ефективність внутрішньовенного введення препарату «Біовену» (людського імуноглобуліну нормального) [60].

При патології гестаційного процесу виявлено зміни цитокинового профілю, взаємозв'язані з порушеннями гормонального гомеостазу [61–63], насамперед зі зміною рівня прогестерону. При цьому зниження вмісту прогестерону асоціюється з підвищенням активності прозапальних цитокинів. Власне за таких передумов істотно посилюється небезпека несприятливого перебігу

та завершення вагітності. Відтак доцільною є екзогенна корекція нестачі прогестерону.

Прогестерон через Т-лімфоцити опосередковано інгібує реакцію відторгнення плода. Доведено, що під впливом ендогенного прогестерону імунокомпетентні клітини синтезують ендогенний ПІБФ. Останній, діючи на NK-клітини, чинить протекторний вплив на вагітність, скеровує реакцію материнського організму на плід у бік менш активних клітин – великих гранулярних лімфоцитів. При наявності цих клітин імунна відповідь матері реалізовується через Th 2, що продукують регуляторні цитокини IL-3, IL-4, IL-10, IL-13 [2]. Прогестерон, стимулюючи реакцію переключення Th 1 на Th 2, сприяє розвитку імуносупресії, підтримуючи толерантність матері до трофобласта плода, що розвивається [41].

Щодо корекції порушень, виявлених на рівні міжклітинних зв'язків при патології гестаційного процесу, на увагу заслуговує вивчення ефективності цитокинотерапії. Йдеться про системне введення природних та рекомбінантних цитокинів, локальне їх застосування; авто-, гено- та екстракорпоральну цитокинотерапію; застосування антагоністів цитокинів, цитокинових рецепторів та антитіл до цитокинів [44]. Наукові дослідження щодо з'ясування

доцільності проведення корекційної цитокинотерапії продовжуються.

Таким чином, аналіз даних літератури щодо імунологічного забезпечення фізіологічного перебігу вагітності та імунопатогенетичних аспектів репродуктивних втрат дає змогу стверджувати, що впродовж останніх десятиліть досягнуто значних здобутків щодо вирішення окремих завдань, визначених клінічними потребами. Водночас виникає дедалі більше питань прикладного значення, що вимагають якомога швидшого вирішення та втілення в практику. Відтак продовженню наукових досліджень щодо з'ясування імунопатогенетичного підґрунтя репродуктивних втрат та розробленню на їх основі ефективних превентивних та корекційних заходів слід надати чільне місце серед найбільш актуальних проблем сучасної репродуктології. Беручи до уваги доведену на сьогодні імунологічну детермінованість репродуктивних втрат та досягнення сучасної імунології, необхідно продовжити наукові дослідження щодо вивчення механізмів порушень імунного гомеостазу при вагітності після IVF & ET на рівні міжклітинних зв'язків, з'ясування діагностичного та прогностичного значення змін цитокинового профілю, визначення можливостей та обґрунтування доцільності проведення корекційної цитокинотерапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus/ J. Szekeres-Bartho // *International Reviews Immunology*. – 2002. – Vol. 21 – P.471–491.
2. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему / В. М. Сидельникова // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – № 5. – С. 24–27.
3. Драннік Г. М. Імунологія репродукції / Г. М. Драннік // *Клінічна імунологія та алергологія*. – К. : Здоров'я, 2006. – С. 552–582.
4. Гаврилюк А. М. Роль HLA-антигенів у порушеннях репродуктивної функції жінки / А. М. Гаврилюк // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2010. – № 2. – С. 42–49.
5. Шахгюлян Я. Л. Значение HLA-системы в патогенезе привычного невынашивания беременности ранних сроков / Я. Л. Шахгюлян, Н. К. Тетруашвили, А. А. Агаджанова // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – № 6. – С. 3–6.
6. Ассоциации сочетаний генов HLA-DRB1*, IL-4*, IL-6* с репродуктивными потерями у женщин / А. В. Шабалдин, Л. А. Гордеева, О. А. Глушнова [и др.] // *Иммунология*. – 2008. – № 3. – С. 132–137.
7. Сківка Л. М. Імунологія репродукції (курс лекцій) / Л. М. Сківка. – К. : НВО Поверхність, 2004. – 145 с.
8. Каштальян О. А. Оценка цитокинового профиля у беременных женщин / О. А. Каштальян, М. С. Пристром // *Цитокины и воспаление*. – 2008. – № 4. – С. 33–36.
9. Чернишов В. П. Імунологічні предиктори невиношування вагітності після екстракорпорального запліднення / В. П. Чернишов, О. М. Мозгова // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2005. – № 3. – С. 101–105.
10. Тетруашвили Н. К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше / Н. К. Тетруашвили // *Иммунология*. – 2008. – № 2. – С. 124–129.
11. Рудакова Н. В. Иммунологические механизмы беременности и их нарушения при невынашивании / Н. В. Рудакова, С. П. Писарева // *Здоровье женщины*. – 2004. – № 2. – С. 15–19.
12. Овсянникова Т. В. Современный взгляд на иммунологические аспекты невынашивания беременности / Т. В. Овсянникова, И. С. Сидорова, О. С. Данилова // *Гинекология*. – 2004. – № 6. – С. 73–76.
13. Коломна Е. А. Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения / Е. А. Коломна // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2002. – № 1 (1). – С. 8–11.
14. Presence of thyroid antibodies in early pregnancies / A. Singh, Z. N. Dantas, S. C. Stone, R. H. Asch // *Fertility and Sterility*. – 1995. – Vol. 63, № 2. – P. 277–281.
15. Different antiphospholipids specificities are found in association with early repeated pregnancy IVF- failure patients / H. Matsubayashi, T. Sugi, T. Arai [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2001. – Vol. 46, № 3. – P. 323–329.
16. Backos M. Antiphospholipid antibodies and infertility / M. Backos, R. Rai, L. Regan // *Hum. Fertil (Camb)*. – 2002. – Vol. 5, № 1. – P. 30–34.
17. Антипрогестероновые антитела в клинике первичной потери беременности / И. В. Менжинская, К. А. Гладкова, В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих // *Иммунология*. – 2008. – № 1. – С. 34–37.
18. Мозговая Е. М. Прогнозирование течения гестационного процесса у женщин с наличием антител к хорионическому гонадотропину после цикла ЭКО / Е. М. Мозговая, В. П. Чернышов, Б. В. Донской // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2005. – № 3. – С. 154–156.
19. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease / P. Fenichel, B. Gobert, Y. Carre [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 2210–2212.
20. Chong P. J. Immunology of recurrent miscarriage / P. J. Chong, W. L. Matzner, W. T. Ching // *The female Patient*. – 1995. – Vol. 20. – P. 1–4.
21. Understanding The Immunobiology of Pregnancy and applying it to treatment of recurrent pregnancy loss. Early pregnancy / C. Coulam // *Biol. Med.* – 2000. – Vol. 4, № 1. – P. 19–29.

22. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion / R. Raghupathy, M. Makhseed, F. Azizieh [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15, № 3. – P. 713–718.
23. Сидельникова В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – М. : Гэотар-Медиа, 2006. – С. 117–123.
24. Левкович М. А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности / М. А. Левкович // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2008. – № 3. – С. 37–40.
25. Christiansen O. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss / O. Christiansen // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 18, № 3. – P. 304–312.
26. Сухих Г. Т. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // *Иммунология.* – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 103–108.
27. Peltier M.R. Immunology of term and preterm labor / M. R. Peltier // *Reprod. Biol. and Endocrinol.* – 2003. – Vol. 1. – P. 122–123.
28. Elevation of interleukin-6 levels in cervical secretions as a predictor of preterm delivery / M. Lange, F. K. Chen, J. Wessel [et al.] // *Acta Obstet. Gynec. Scand.* – 2003. – Vol. 82, № 4. – P. 326–329.
29. Maternal serum interleukin 1, 2, 6, 8 and interleukin-2 receptor levels in preterm labor and delivery / M. Alvarez-de-la-Rosa, F. J. Rebollo, R. Codoceo, A. Gonzalez // *Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* – 2000. – Vol. 88, №1. – P. 57–60.
30. Рецепторна особливість та цитокиновий профіль ендометрія в разі недостатності лютеїнової фази / Т. Ф. Татарчук, О. В. Булавенко, Т. Д. Задорожна, Т. В. Шевчук // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2007. – № 5 (34). – С. 142–146.
31. Benirschke R. *Patology of the human placenta* / R. Benirschke, P. Kaufman. – N. -York: Springer, 2005. – 720 p.
32. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе / Д. И. Соколов, М. В. Лесничная, А. В. Селютин [и др.] // *Иммунология.* – 2009. – № 1. – С. 22–27.
33. Laird S. M. Cytokine expression in the endometrium of women with implantation failure and recurrent miscarriage / S. M. Laird, E. M. Tuckerman T. C. Li // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 13–23.
34. Гаврилюк А. М. Імунологічні причини жіночого непліддя / А. М. Гаврилюк // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2008. – № 5 (14). – С. 5–9.
35. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor / K. Moore, M. de Waal, R. Coffman [et al.] // *Ann. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 683–765.
36. Interleukin-10 attenuates experimental fetal growth restriction and demise / D. L. Rivera, S. M. Ollister, X. Liu [et al.] // *FASEB J.* – 1998. – Vol.12. – P. 189–197.
37. Interleukin-10 administration and bacterial endotoxin-induced preterm birth in a rat model / D. A. Terrone, B. K. Rinehart, J. P. Granger [et al.] // *Obstet. Gynec.* – 2001. – Vol. 98. – P. 476–480.
38. Maternal interleukin-10 antibiotic therapy suppresses the fetal brain inflammatory response / S. Rodtspalenik, P. Yi, P. Barrielleaux [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 2003. – Vol. 187. – P. 55–57.
39. The regulation of prostaglandin output from term intact fetal membranes by anti-inflammatory cytokines / N. L. Brown, S. A. Alvi, M. G. Elder [et al.] // *Immunology.* – 2000. – Vol. 99. – P. 124–133.
40. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности / Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева, И. И. Ремизова [и др.] // *Цитокины и воспаление.* – 2007. – № 1. – С. 3–8.
41. Зароченцева Н. В. Особенности местного иммунитета шейки матки и беременность / Н. В. Зароченцева // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2007. – № 1. – С. 19–22.
42. Макачук О. М. Імунологічні аспекти недоношування вагітності у жінок з неплідністю, лікованих за допомогою сучасних репродуктивних технологій / О. М. Макачук, О. Г. Бойчук // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2005. – № 4 (24). – С. 70–71.
43. Булавенко О. В. Запальні цитокини як предиктори передчасних пологів / О. В. Булавенко // *Вісник Вінницького державного медичного університету.* – 2000. – № 4 (1). – С. 69–71.
44. Доброхотова Ю. Э. Инфекционно-иммунологические аспекты неразвивающейся беременности: возможности цитокиноterapiи в программе реабилитации в раннем послеперинатальном периоде (обзор литературы) / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Р. И. Озерова // *Проблемы репродукции.* – 2006. – № 1. – С. 15–20.
45. Щербаков В. Ю. З'ясування ролі цитокинів у патогенезі невиношування вагітності при автоімунній патології щитоподібної залози / В. Ю. Щербаков // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2006. – № 2. – С. 105–109.
46. Immunological and endocrinological studies on lymphocyte subpopulation and medical treatment for infertility in patients with endometriosis / K. Furuuya, M. Murakami, N. Makimura [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology.* – 2003. – Vol. 202. – P. 195–199.
47. Бапаева Г. Б. Взаимосвязь между прогестероном и цитокинами при привычном невынашивании беременности / Г. Б. Бапаева, Н. М. Мамедалиева // *Проблемы репродукции.* – 2005. – № 5. – С. 93–97.
48. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности / В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева, В. Л. Тютюник [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 1999. – № 6. – P. 7–12.
49. Стойка Р. С. Біфункціональна дія трансформуючого фактора росту бета в регуляції проліферації та апоптозу клітин імунної системи / Р. С. Стойка, О. О. Фільченков // *Імунологія та алергологія.* – 2001. – № 3. – С. 5–16.
50. Lin C. M. Activated Human CD4(+) T cells induced by dendritic cell stimulation are most sensitive to transforming growth factor-beta: implications for dendritic cell immunization against cancer / C. M. Lin, F. H. Wang, P. K. Lee // *Clin. Immunology.* – 2002. – Vol. 102. – P. 96–105.
51. The transforming growth factor-beta superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women / A. Moore, D. Brown, W. Fairlie [et al.] // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2000. – Vol. 85, № 12. – P. 4781–4788.
52. Никитин Н. А. Роль TGF-β в офтальмології / Н. А. Никитин, Ш. Р. Кузбеков // *Цитокины и воспаление.* – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 3–9.
53. Чабан Т. В. Функціонування системи ПОЛ/АОС, продукція трансформуючого фактора росту, CD4+-лімфоцитів та їх взаємозв'язок з процесами фіброноутворення у хворих на хронічний гепатит С / Т. В. Чабан // *Український медичний альманах.* – 2007. – Т. 10, № 6. – С. 169–172.
54. Golab J. *Immunologia rozrodu* / J. Golab, K. Kaminska-Kozar // *Immunologia.* – Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2007. – P. 286–294.
55. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium / T. E. Vaskivno, F. Stenback, P. Karhumaa [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2000. – V.165. – P. 75–83.

56. Hormonal and embryonic regulation of chemokines IL-8, MCP-1 and RANTES in the human endometrium during the window of implantation / P. Caballero-Campo, F. Dominguez, J. Coloma [et al.] // *Molecular Human Reproduction*. – 2002. – Vol. 8, № 7. – P. 375–384.

57. Судома І. О. Характеристика експресії Vcl-2, p53 та її кореляція з цитологічними маркерами апоптозу в ендометрії хворих з багаторазовими безуспішними циклами екстракорпорального запліднення / І. О. Судома, Т. Д. Задорожна, В. В. Суменко // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2004. – № 4 (20). – С. 91–94.

58. Goldenberg R. L. Intrauterine infection and preterm delivery / R. L. Goldenberg, J. C. Hauth, W. W. Andrews // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 2. – P. 1500–1507.

59. Ведение беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения у женщин с привычным невынашиванием, обусловленным иммунологическими нарушениями / А. А. Агаджанова, Н. К. Тетрашвили, В. М. Сидельникова [и др.] // *Гинекология*. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 34–37.

60. Соловйов О. І. Імунотерапія внутрішньовенним введенням препарату Біовен моно у пацієнок із загрозою переривання вагітності та безпліддям в анамнезі / О. І. Соловйов, І. О. Судома, В. П. Чернишов // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2008. – № 2 (36). – С. 38–42.

61. Гаспарян Н. Д. Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки // Н. Д. Гаспарян, Е. Н. Карева // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2003. – № 2. – С. 21–27.

62. Особенности баланса цитокинов в сыворотке крови при прегравидарной подготовке женщин с привычным невынашиванием беременности / В. М. Кулешов, А. П. Шваюк, О. М. Горбунко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – № 8. – С. 39–43.

63. Авруцкая В. В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности / В. В. Авруцкая // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2008. – № 3. – С. 45–48.

Отримано 04.03.16