

**Шановні колеги!**

На численні прохання наших читачів "Жіночий лікар" відкриває нову рубрику під назвою "Репродуктивна ендокринологія". Це — міждисциплінарна галузь медицини, що об'єднує інтереси ендокринологів, акушерів-гінекологів, клінічних фармакологів, генетиків. Зусилля фахівців з репродуктивної ендокринології спрямовані на підвищення народжуваності, збереження працездатності та якості життя населення шляхом відновлення гормональної регуляції репродуктивної функції. Вести нову рубрику ми запросили д.мед.н., професора З.М. Дубоссарську. У "Репродуктивній ендокринології" висвітлюватимуться питання лікування ендокринологічних порушень репродуктивного здоров'я і удосконалення технологій лікування безпліддя, профілактики розвитку онкологічної патології та покращення здоров'я і якості життя жінок усіх вікових категорій.

**Рубрику веде**

Доктор медичних наук, Заслужений діяч науки і техніки України, професор кафедри акушерства, гінекології і перинатології ФПО ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"  
Дубоссарська Зінаїда Михайлівна

## КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ДИАЛОГИ В ЭНДОМЕТРИИ И ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

(обзор литературы)

**З. М. Дубоссарская**

*Кафедра акушерства, гинекологии  
и перинатологии  
факультета последипломного  
образования  
ГУ "Днепропетровская медицинская  
академия МЗ Украины"*

В последние годы внимание зарубежных исследователей приковано к роли матричных белков, цитокинов, факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса, а также роли эндотелиальной функции в регуляции имплантации и плацентации и в возникновении патологии беременности, начиная с этапа инвазии бластоцисты и до начала родовой деятельности.

Изучение молекулярных процессов нормальной и патологически протекающей беременности открывает новые аспекты в понимании патогенеза осложненной гестации и расширяет возможности терапии этих осложнений. Так, использование молекулярно-биологических методов исследования в акушерстве позволило изучить патогенетические механизмы невынашивания беременности, задержки роста плода и других акушерских патологий.

На сегодняшний день известно более 500 белков, участвующих в регуляции процессов репродукции.

Среди них можно выделить следующие основные группы: белки и ферменты клеточного матрикса, цитокины и хемокины, факторы роста, белки-регуляторы процессов ангиогенеза, коагуляции и фибринолиза, гормоны и др.

В данной статье приведены исследования, касающиеся функциональной роли таких факторов, играющих ключевую роль в репродуктивных процессах: белки клеточного матрикса, цитокины и хемокины, факторы-регуляторы ангиогенеза.

**Белки клеточного матрикса**

Инвазия трофоэктодермы бластоцисты, или инвазия трофобласта, представляет собой процесс, сходный со злокачественным ростом, когда опухолевые клетки атакуют неповрежденные ткани. Эти два процесса имеют сходные биохимические медиаторы и ингибиторы. В отличие от опухолевой инвазии процесс инвазии трофобласта является

контролируемым и ограничен в пространстве (распространяется только на ткани матки) и во времени (характерен только для ранних сроков беременности).

Инвазивная активность трофобласта проявляется благодаря секреции протеолитических ферментов, способных расщеплять компоненты внеклеточного матрикса. По имеющимся данным, протеазы двух семейств — ADAMs и MMPs — отвечают за инвазивную способность blastocysts. Эти ферменты экспрессируются с большей или меньшей интенсивностью в децидуальной ткани и ткани синцитиотрофобласта.

Представители семейства ADAMs представляют собой металлопротеиназы-дезинтегрины. В настоящее время известно 7 представителей этого семейства — ADAM-TS1—ADAM-TS7 со сходной доменной структурой. Установлено, что ADAM-TS5 имеет пик экспрессии на 7-й день эмбриогенеза, в связи с чем можно предположить, что этот фермент может играть роль в протеолитических процессах преимущественно на стадии преимплантации.

Представители семейства MMPs, или матриксные металлопротеиназы, в зависимости от выполняемых функций и структурных особенностей подразделяются на 4 подсемейства: желатиназы-1, или MMP-2, и желатиназы-B, или MMP-9; коллагеназы — MMP-1, 8, 13; стромелизины — MMP-3, 7, 10—12 и подсемейство мембранных металлопротеиназ — MMP-14—17. В инвазии цитотрофобласта человека *in vitro* и *in vivo* главную роль играет MMP-9, причем продукция и активизация этого фермента коррелирует с инвазивной активностью клеток цитотрофобласта. Исследования *in vitro* показали, что экспрессия MMPs может регулироваться интегринами, белками, связывающими инсулиноподобные ростовые факторы (IGFBP-1) с интерлейкинами (IL) — 1, 6, лептином, фактором некроза опухоли TNF- $\alpha$ .

Наряду с медиаторами протеолиза большой интерес представляют тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs), которые экспрессируются в децидуальной оболочке, сти-

мулируя процессы децидуализации. Контроль их экспрессии осуществляется TGF- $\beta$ . Представители этого семейства TIMP-1—4 обладают способностью ингибировать ферментативную активность металлопротеиназ во внеклеточном пространстве. В эндометрии на протяжении менструального цикла синтезируются TIMP-1—2. Экспрессия TIMP-3 стимулируется прогестероном *in vivo* и *in vitro*.

В начале процесса инвазии в цитотрофобласте происходит изменение неинвазивного фенотипа интегрин на инвазивный. Экспрессируются E-кадгерин, молекулы сосудистой адгезии (VCAM), молекулы межклеточной адгезии (ICAM),  $\beta_1$ -,  $\beta_3$ -интегрины, тромбоцитарно-эндотелиальные молекулы адгезии (PECAM-1). Впоследствии происходит обратное явление, что необходимо для блокирования способности цитотрофобласта "заякориваться" и мигрировать в децидуальную оболочку. Нарушение динамики этого процесса может приводить к осложнениям беременности, в частности к гестозу.

Таким образом, действие протеолитических ферментов наиболее значимо в период имплантации (инвазии трофобласта), т.е. того периода беременности, который является ключевым и обуславливает ее последующее течение.

## Цитокины

Цитокины относятся к группе факторов локального взаимодействия клеток, которые обеспечивают поддержание иммунных реакций, а также осуществляют регуляцию роста и развития плаценты. Цитокины, их рецепторы и связывающие белки циклично экспрессируются в зависимости от фаз менструального цикла, а также на протяжении беременности. Эти факторы представлены группой белков и пептидов, действующих посредством связывания с рецепторами на поверхности клеток. Выделяют 3 группы рецепторов цитокинов:

- гематопоэтинов — гетеродимерные молекулы, передающие сигнал IL-2,7, IL-9, IL-15, GM-CSF, эритропоэтина, гормона роста;
- фактора некроза опухоли — полипептидная молекула, связываю-

щаяся с TNF, а также являющаяся некоторыми CD-маркерами иммунных клеток;

- хемокинов — трансмембранная семислойная полипептидная цепь, связывающая большинство хемокинов.

Несмотря на существование различных групп рецепторов цитокинов, при проведении сигналов от них наблюдаются общие внутриклеточные изменения, связанные с фосфорилированием Jak-киназой остатка тирозина на рецепторе и последующим сигнальным каскадом, приводящим к активации транскрипции.

Можно выделить следующие звенья межклеточных взаимодействий в маточно-плацентарном комплексе, находящиеся под влиянием цитокинов и хемокинов: иммунорегуляция, клеточная адгезия и инвазия, дифференцировка и пролиферация клеток, ремоделирование и репарация тканей, регуляция синтеза гормонов.

На различных этапах формирования плаценты цитокины и хемокины осуществляют свою регуляторную функцию посредством аутокринных, паракринных и эндокринных механизмов.

В настоящее время большое внимание в мировой литературе уделяется обсуждению соотношения Th1/Th2-субпопуляций в индукции иммунного ответа при беременности. Оплодотворенная яйцеклетка защищает себя, формируя пара- и аутокринное окружение цитокинов Th2-типа, которые, доминируя, блокируют провоспалительную активность Th1-клеток. Как следствие, иммунная система матери во время беременности ориентируется на Th2-ответы, в результате чего появляется повышенная чувствительность к определенным аутоиммунным заболеваниям и внутриклеточным инфекциям. Учитывая, что цитокины Th1 необходимы для эффективной защиты от инфекций, ситуацию при беременности можно рассматривать как колеблющееся равновесие между двумя типами пулов цитокинов, которое в зависимости от ситуации может смещаться в любом направлении. Нормальное течение беременности характеризуется превалированием продукции Th2-цитокинов, тогда как превышение продукции Th1-

цитокинов характерно для различных патологических состояний.

В исследовании M. Hahn-Zoric et al. (2002) был проведен сравнительный анализ экспрессии генов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$  в плацентах у женщин с задержкой роста плода и физиологическим течением беременности. Было установлено повышение экспрессии IL-8 и снижение экспрессии IL-10 в плацентах при задержке роста плода. Снижение экспрессии генов IL-10 и повышение TNF- $\alpha$  как в сыворотке крови, так и в тканях трофобласта, по сравнению с нормой, было выявлено у женщин с гестозом.

Цитокины, опосредуя молекулярные механизмы взаимодействия между децидуальной оболочкой и растущим эмбрионом, участвуют в процессах имплантации, роста и развития эмбриона и плода, а также в подготовке эндометрия к инвазии бластоцисты. Так, в культуре клеток трофобласта было выявлено повышение их адгезивных свойств по отношению к эндотелиальным клеткам под влиянием IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , что необходимо при прорастании инвазирующего трофобласта в стенку спиральных артерий. Цитокины и хемокины являются также индукторами родовой деятельности, стимулируя синтез простагландинов. Помимо прямого влияния, регуляция этих процессов осуществляется опосредованно за счет воздействия на иммунную и эндокринную систему.

Известно, что цитокины оказывают влияние на продукцию гормонов в плаценте. Так, было установлено ингибирующее влияние TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , IL-8 на синтез пролактина децидуальными клетками. В то же время большинство представителей хемокинов стимулируют продукцию хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Помимо эндокринной функции, направленной на поддержание нормально протекающих процессов гестации, ХГЧ является достаточно эффективным иммуносупрессорным агентом и способствует формированию Th2-клеточного фенотипа.

IL-1 $\alpha$ , IL-2 $\beta$ , антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra) и рецептор передачи сигнала (IL-1ti) представляют семейство IL-1. IL-1 продуцируется макро-

фагами и моноцитами. На линии клеток человеческой хориокарциномы, используемой как модель инвазирующего трофобласта, было показано стимулирующее влияние IL-1 на продукцию ХГЧ и IL-6. Имеются данные, что эти процессы протекают при стимуляции внутриклеточного фактора NF- $\kappa$ B. IL-1ra блокирует процесс имплантации посредством прямого воздействия на субъединицы интегриновых рецепторов  $\alpha_v$ ,  $\alpha_4$  и  $\beta_3$ , необходимые для взаимодействия бластоцисты с клетками эндометрия. При морфологическом анализе делящихся стромальных клеток эндометрия человека, обработанных IL-1, наблюдалась незавершенность процесса децидуализации. Установлено, что IL-1 снижает экспрессию пролактина и IGFBP-1, которые являются маркерами процесса формирования децидуальной оболочки. IL-1 является индуктором инвазии трофобласта и протеолитической активности MMP-1,3, и TIMP в фибробластах человека, и MMP-9 в цитотрофобласте.

Известно, что плацента является источником IL-4, который участвует в формировании Th2-функционального фенотипа, протектирующего процессы гестации. В культуре децидуальных клеток IL-4 снижал продукцию PGE $_2$ , индуцированную липополисахаридом, что подтверждает его иммуномодулирующее свойство в развитии воспалительных процессов в децидуальной оболочке.

IL-6 спонтанно экспрессируется в клетках трофобласта. Этот цитокин осуществляет иммунологическую роль во взаимодействии матери и плода. IL-6 проявляет дозозависимый эффект на секрецию лептина и повышает активность MMP-9 и MMP-2, а также стимулирует синтез ХГЧ и плацентарного лактогена в культуре клеток трофобласта. Экспрессия IL-6 выше на поздних сроках беременности.

IL-8 является членом семейства  $\alpha$ -хемокинов и имеет разнообразные биологические функции. У человека в период гестации IL-8 был идентифицирован в амнионе, хорионе, децидуальной оболочке. В эндометрии человека IL-8 экспрессируется в зависимости от фаз менструального цикла, действуя как ауто-

кринный фактор роста по отношению к стромальным клеткам эндометрия. Установлено, что IL-8 имеет гетерогенную периваскулярную локализацию в эндометрии. IL-8 имеет повышенный уровень экспрессии во время родов, необходимый для защиты поверхности эндометрия как посредством его хемоаттрактивного действия на нейтрофилы и ускорения репаративных процессов, так и путем ангиогенного эффекта. Также IL-8 потенцирует продукцию коллагеназ нейтрофилами, способствуя созреванию и раскрытию шейки матки во время родов.

Несмотря на провоспалительную (Th1) активность, IL-8 выполняет ряд важнейших репродуктивных функций, связанных с ремоделированием тканей матки во время беременности.

Было показано, что IL-10 и IL-15 являются регуляторами инвазии трофобласта. IL-10 продуцируется *in vitro* на культуре клеток цитотрофобласта. В этих же клетках экспрессируется рецептор к IL-10. Как иммуномодулятор и противовоспалительный цитокин IL-10 может оказывать влияние на иммунную систему матери, действуя паракринно. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было доказано, что IL-10 оказывает ингибирующее влияние на экспрессию MMP-9 и инвазию трофобласта, из чего можно предположить, что IL-10 может являться аутокринным регулятором инвазивности трофобласта.

В то же время у мышей с дефицитом продукции IL-10 и привычными выкидышами патологическое течение беременности предотвращалось введением IL-10. Также у мышей с дефицитом IL-10 наблюдалось увеличение количества плодов с задержкой развития.

Установлено, что противовоспалительный цитокин IL-11 экспрессируется в децидуальной оболочке, причем его экспрессия максимальна в период децидуализации.

IL-15 — стимулятор Т-клеточного звена иммунитета, сходный по функции с IL-2, индуцирует миграцию и инвазию клеток трофобласта, регулирует продукцию MMP-1 в культуре клеток хориокарциномы. Экспрессия IL-15 находится под влиянием прогестерона.

У человека фактор ингибирования лейкемии (LIF) регулирует дифференцировку цитотрофобласта в фенотип, имеющий способность к "заякориванию" к клеткам эндометрия. Это проявляется в повышении секреции фибронектина и снижении продукции ХГЧ. LIF оказывает модулирующее влияние на процесс имплантации.

Было показано, что у женщин с бесплодием с многократными нарушениями процесса имплантации существуют значительные нарушения продукции LIF в эндометрии на протяжении менструального цикла. Экспрессия этого фактора в децидуальной оболочке у женщин с угрожающим выкидышем и невынашиванием беременности была снижена наряду со сниженной концентрацией ХГЧ и прогестерона в сыворотке крови.

Еще одним фактором, вовлеченным в процесс имплантации и инвазии трофобласта, является колоние-стимулирующий фактор (CSF-1). Этот фактор экспрессируется в различных видах тканей и оказывает влияние на клеточную пролиферацию и дифференцировку. Секреция CSF-1 отмечена в тканях трофобласта и эндометрия. Исследователями отмечается регуляторная роль этого фактора на имплантацию бластоцисты по аутокринному/паракринному механизму действия. У человека этот цитокин экспрессируется в различных слоях трофобласта на протяжении I триместра беременности. У мышей CSF-1 мРНК определяется в поверхностных слоях эндометрия и железистом эпителии, а его экспрессия регулируется эстрогенами и прогестероном. Доказано стимулирующее влияние CSF-1 на инвазивную способность трофобласта. В частности, установлено стимулирующее влияние CSF-1 на секрецию клетками трофобласта фибронектина и его рецептора —  $\alpha_5\beta_1$ -интегрина, участвующих в процессе взаимодействия ворсин хориона с клетками эндометрия.

CSF контролирует функцию макрофагов в децидуальной оболочке, что способствует поддержанию процесса гестации. Существуют данные, что макрофаги ворсин хориона оказывают стимулирующее влияние на

секрецию ХГЧ и плацентарного лактогена. Концентрация CSF в макрофагах ворсин хориона выше, чем в макрофагах брюшной полости, в связи с чем можно предположить возможное влияние CSF (посредством макрофагов) на гормональную функцию формирующейся плаценты.

Таким образом, действие цитокинов и хемокинов осуществляется на всех этапах беременности. На стадии преимплантации цитокины и хемокины осуществляют регуляцию молекулярных механизмов пролиферации и дифференцировки ткани эндометрия для подготовки к инвазии бластоцисты. Ряд цитокинов важен в период окна имплантации, что является результатом регуляции адгезивной способности клеток. На стадии инвазии трофобласта важной функцией цитокинов является регуляция процессов адгезии и инвазии, а также регуляция пролиферации и дифференцировки клеток. Важную роль играют хемокины, являющиеся регуляторами функции плацентарных и децидуальных макрофагов. К моменту завершения процесса плацентации большое значение имеет иммунорегуляторная функция цитокинов и хемокинов в поддержании Th1/Th2-баланса, осуществлении противомикробной защиты плода, а также участие в репаративных процессах при действии повреждающего фактора.

### Факторы-регуляторы ангиогенеза

Ангиогенез в плаценте и становление маточно-плацентарного кровотока — ключевые события, необходимые для обеспечения основной функции плаценты — обмена кислородом и питательными веществами между материнским организмом и растущим плодом. На протяжении всего срока беременности в плаценте с большей или меньшей интенсивностью протекают 2 процесса: васкулогенез — образование сосудов из клеток-предшественников ангиобластов и ангиогенез — образование новых сосудов из уже существующих. Формирование капилляров *de novo* в первичных ворсинах хориона начинается с 21-го дня после оплодотворения. Начиная с этого момента и до

конца I триместра беременности, ангиогенез происходит в условиях относительной гипоксии и носит преимущественно характер ветвящегося, когда возрастает количество сосудов, но не происходят их качественные изменения. С 26-й недели беременности и до момента родов ангиогенез приобретает черты неветвящегося, когда маточно-плацентарный кровоток достигает максимальной интенсивности и происходит формирование крупных, малоразветвленных сосудов, ворсин, являющихся основным местом газообмена, и проходит в условиях относительной нормоксии. Факторы ангиогенеза начинают продуцироваться на ранних этапах роста плода еще до начала процессов ангиогенеза, формирования плаценты и ремоделирования материнских сосудов. На сегодняшний день известно, что помимо регуляции процессов ангиогенеза большинство этих факторов регулирует процессы дифференцировки и пролиферации клеток, что проявляется в их влиянии на процессы инвазии трофобласта. В последнее время большое внимание в литературе уделяется изучению этих факторов и изменению их экспрессии в плаценте при различных патологических состояниях.

Белки семейства сосудисто-эндотелиальных факторов — плацентарный ростовой фактор (PlGF) и сосудисто-эндотелиальный ростовой фактор (VEGF) — являются важными факторами регуляции ангиогенеза в различных тканях и органах человека. PlGF и VEGF осуществляют свое действие посредством тирозинкиназных рецепторов flt-1 (VEGF-R1) и flk-1 (VEGF-R2, KDR).

В процессах ангиогенеза в плаценте участвует также ангиогенин. Этот белок был впервые выделен из опухолевой ткани, где он является индуктором неоваскуляризации. В дальнейшем он был также идентифицирован в ткани плаценты, и было показано его присутствие в других тканях. Помимо индукции неоваскуляризации, ангиогенин обладает также рибонуклеазной активностью. В плацентах у женщин с внутриутробной задержкой развития плода был обнаружен повышенный уровень экспрессии этого белка.

В норме в тканях взрослого организма процессы ангиогенеза отсутствуют. Исключением из этого правила являются ткани женской репродуктивной сферы, где циклично на протяжении репродуктивного периода протекают процессы ангиогенеза и ремоделирования тканей. На эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов присутствуют  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы эстрогенов. Эстрогены являются мощными регуляторами ангиогенеза.

Процессы ангиогенеза протекают на протяжении всего периода гестации, начиная с ранних сроков. Наибольшая активность этого процесса имеет место, бесспорно, на стадии формирования кровеносной системы и становления гемохориальной плаценты. На протяжении дальнейшего периода беременности влияние этих факторов также необходимо, так как происходят постоянное обновление капиллярного звена и достройка новых сосудов. При воздействии неблагоприятных факторов компенсаторная стимуляция процессов ангиогенеза позволяет сохранить адекватное обеспечение растущего плода кислородом и питательными веществами.

В течение многих лет эндотелий рассматривался как пассивная, атромбогенная разделительная поверхность между циркулирующей кровью и тканями сосудов, однако в последние десятилетия взгляды на

роль эндотелия пересмотрены. Занимая стратегическое положение, он выполняет многообразные функции. Эндотелиальный покров сосудов играет важнейшую роль в организме человека. Он обладает генетически детерминированным множественным набором функций. К основным функциям эндотелия относятся барьерно-транспортная, метаболическая, функция поддержания регуляции агрегатного состояния крови, сосудистого тонуса, иммунологических реакций, регуляции пролиферативных процессов. Антиагрегатные свойства эндотелия обусловлены преимущественно действием простациклина и оксида азота, которые путем активации синтеза вторичных мессенджеров цАМФ и цГМФ ингибируют агрегацию тромбоцитов. Антикоагулянтные свойства эндотелия обусловлены двумя группами субстанций (секреторные субстанции и мембранно-связанные молекулы). К секреторным субстанциям относятся оксид азота, простациклин, к мембранно-связанным молекулам — аннексин-5, тромбомодулин, экзо-АТФаза, гепарин.

Эндотелий принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса: дилатацию сосудов обеспечивают гистамин, брадикинин, простациклин, оксид азота. Мощным вазоконстрикторным действием обладают эндотелин-1, тромбоксан, ангиотензин-II, серотонин. Исследования

ми выявлены общие закономерности продукции эндотелиальных факторов при физиологическом течении беременности. Изменение продукции эндотелиальных факторов начинается с ранних сроков беременности, что представляется возможным связать с влиянием факторов имплантирующегося плодного яйца. В I триместре беременности наблюдается стимуляция функции эндотелия формирующегося фетоплацентарного комплекса, что проявляется в увеличении уровня постоянно образующихся факторов (оксида азота и простациклина). Начиная с II триместра беременности, отмечается активация функции эндотелия в системе мать-плацента-плод, проявляющаяся возрастанием продукции фактора Виллебранда, тромбоксана и эндотелина-1. С периода второй волны инвазии трофобласта (16—18 нед.) в сыворотке крови беременной возрастает содержание тромбомодулина и фибронектина, что позволяет высказать предположение о формировании синдрома эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе даже при физиологическом течении беременности.

Таким образом, основываясь на данных литературы, можно заключить, что регуляция процессов имплантации и плацентации является сложным, до конца не изученным механизмом работы огромного числа регуляторных единиц.

## Литература

1. Дубоссарская З. М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты) / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская. — Днепропетровск : Лира ЛТД, 2008. — С. 56—64.
2. Климов В. А. Эндотелий при физиологической беременности / В. А. Климов // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 5. — С. 11—14.
3. Коркушко О. В., Лишнева В. Ю. // Кровообращение и гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4—13.
4. Лишнева В. Ю. // Врачебная практика. — 2003. — № 43. — С. 5—10.
5. Роль матричных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации / Л. А. Никитина, Е. М. Демидова, В. Е. Радзинский [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 5—10.
6. Пенков Л. И., Платонов Е. С., Кондрахина М. С., Конюхов Б. В. // Онтогенез. — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 301—305.
7. Сидельникова В. М. Механизмы адаптации и дезадаптации гемостаза при беременности / В. М. Сидельникова, Р. Г. Шмаров. — Москва, 2004. — 216 с.
8. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности / Н. А. Хонина, Н. М. Пасман, А. А. Ос-  
танин [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 2. — С. 25—28.
9. Ширшев С. В. // Успехи соврем. биол. — 2002. — Т. 122, № 6. — С. 594—607.
10. Шагель К. В. Иммуитет беременной женщины / К. В. Шагель, В. А. Черешнев. — Москва, 2003.
11. Agarwal R., Loganath A., Roy A. C. et al. // Gynecol. Endocrinol. — 2000. — Vol. 14, № 5. — P. 305—310.
12. Agarwal R., Loganath A., Roy A. C. et al. // Mol. Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 7, № 1. — P. 97—101.
13. Akoum A., Metz C. N., Morin M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, № 5. — P. 2904—2910.
14. Bany B. M., Schultz G. A. // Mol. Reprod. Dev. — 2001. — Vol. 59, № 2. — P. 159—167.
15. Bauer S., Pollheimer J., Hartmann J. et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, № 2. — P. 812—822.
16. Breier G. I. // Semin. Thromb. Hemost. — 2000. — Vol. 26, № 5. — P. 553—559.
17. Cai L. Q., Coo Y. J., Duan E. K. // Cytokine. — 2000. — Vol. 12, № 11. — P. 1676—1682.
18. Cartwright J. E., Balarajah G. // Exp. Cell Res. — 2005. — Vol. 304, № 1. — P. 328—336.