

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- α .

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- β . 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), β_1 -, β_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 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TGF- β , TNF- α , INF γ 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- α 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 β и TNF- α , 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- α , IL-1 α , IL-1 β , TGF- β , 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 α , IL-2 β , 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- κ B. IL-1ra блокирует процесс имплантации посредством прямого воздействия на субъединицы интегриновых рецепторов α_v , α_4 и β_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 α -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 α - и β -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.