

На правах рукописи

Панова Ирина Александровна

**ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЕСТОЗА
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

14.00.36 – аллергология и иммунология

14.00.01 – акушерство и гинекология

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2006

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им.В.Н.Городкова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Сотникова Наталья Юрьевна
Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор
Посисеева Любовь Валентиновна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Стенина Марина Александровна
Петрунин Дмитрий Дмитриевич
Мурашко Людмила Евгеньевна

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская медицинская академия имени И.С.Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2007 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.05 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.)

Автореферат разослан «_____» _____ 200_ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н., доцент

Т.Е.Кузнецова

Актуальность работы

В современном акушерстве гестоз остается наиболее сложной и важной проблемой, занимая ведущее место в структуре причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [Савельева Г.М., 2004; Кулаков В.И., 2005; Серов В.Н., 2005; Токова З.З., 2005].

Патогенетические основы гестоза остаются до конца не установленными. В последние годы все большее значение в развитии гестоза придается иммунным нарушениям [Сухих Г.Т., 1997; Сотникова Н.Ю., 2005; Taylor R.N., 1997; Сидорова И.С., 1998; Sacks G.P., 1999; Кустаров В.Н., Линде В.А., 2000]. Активно изучается роль различных провоспалительных цитокинов и клеток фагоцитарного ряда в развитии гестоза, однако полученные результаты достаточно противоречивы [Нецеевская М.А., 2000; Щербавская Е.А., 2003; Савельева Г.М., 2005; Daniel Y., 1998; Rinehart B.K., 1999; Saito S., 1999; Al-Othman S, 2001; Yoneyama Y., 2001; Hayashi M., 2005]. Крайне противоречивы работы, посвященные роли адаптивного иммунного ответа и факторов его регуляции в патогенетических механизмах формирования гестоза [Сотникова Н.Ю., 1997; Астраух Н.В., 2002; Dudley D.J., 1997; Ohkuchi A., 2001; Darmochwal-Kolarz D., 2002; Rein D.T., 2002]. Исследования иммунного ответа у женщин в ранние сроки беременности при развитии в последующем гестоза отсутствуют. Нет единого мнения о роли инфекционного фактора в развитии гестоза [Василенко Л.В., 1999; Киншт Д.Н., 1999; Пестрикова Т.Ю., 2000; Репина М.А., 2000].

Большое значение в поддержании гомеостаза при беременности отводят специфическим эмбриональным белкам и протеинам, вырабатываемым плацентой, таким как трофобласт специфический бета-гликопротеин (ТБГ), α 2-микроглобулин фертильности (АМГФ), альфа-фетопротеин (АФП). Имеются данные об иммунорегулирующем действии этих белков [Татаринов Ю.С., Петрунин Д.Д., Посисеева Л.В., 1998; Посисеева Л.В., 2004; Шмагель К.В., 2002; Smitli C., 1989]. Особый интерес представляет определение механизмов воздействия данных белков на клетки иммунной системы при

гестозе, что позволит определить новые механизмы развития данного осложнения беременности.

Общепринятой считается точка зрения, что процессы распознавания и взаимодействия сперматозоида и яйцеклетки являются чрезвычайно важными для осуществления фертилизации у млекопитающих [Tulsiani D.R.P. 1999]. Большое значение при этом имеет состав семенной плазмы, которая функционирует как среда для транспортировки и выживания сперматозоидов в женском репродуктивном тракте [Tremellen K.P., 1999]. Механизмы воздействия семенной плазмы на репродуктивные процессы пока точно не установлены. Однако, идентификация набора антигенов и иммунорегуляторных молекул, содержащихся в семенной плазме, позволила выдвинуть гипотезу, что данная среда может непосредственно влиять на материнский иммунный ответ [Tremellen K.P., 1999]. Несомненно, что состояние репродуктивного и соматического здоровья отца не может не оказывать влияния на развитие осложнений беременности, формирование патологии плода, однако при гестозе этот аспект остается не изученным.

Таким образом, определение новых факторов риска развития гестоза, выявление характера системного и локального иммунного ответа, начиная с ранних сроков гестации, с учетом роли «мужского», инфекционного факторов и белков плодового и плацентарного происхождения в поддержании гомеостаза при беременности позволит выявить новые механизмы патогенеза развития гестоза и разработать прогностические и диагностические критерии данной акушерской патологии, имеющие важное значение для практического здравоохранения.

Цель работы: выявить закономерности развития иммунных нарушений при гестозе, на основании чего разработать концепцию патогенеза данной акушерской патологии и установить новые прогностические критерии характера течения беременности и здоровья ребенка в перинатальном периоде.

Задачи исследования:

1. Установить наиболее значимые факторы риска развития гестоза у женщин, перинатальной патологии и заболеваний ребенка на первом году жизни с учетом показателей здоровья матери вне и во время беременности, а также белкового состава эякулята отца.

2. Выявить закономерности изменений фенотипа, функциональной активности лимфоцитов и особенности цитокинового каскада на системном уровне в ранние и поздние сроки беременности у женщин с гестозом различной степени тяжести.

3. Определить характер локального иммунного ответа и особенности морфологических изменений в плаценте при гестозе разной степени тяжести.

4. Изучить *in vitro* роль плацентарных и плодовых белков (ТБГ, АМГФ, АФП) в регуляции активации иммунокомпетентных клеток децидуальной оболочки плаценты при гестозе разной степени тяжести.

5. Разработать новые иммунологические диагностические и прогностические критерии характера течения беременности, здоровья плода и ребенка в раннем неонатальном периоде у женщин с гестозом.

Научная новизна исследования:

Впервые установлено, что развитие гестоза ассоциируется с низким уровнем альфа-2 микроглобулина фертильности и бета-глобулина семенной плазмы эякулята мужа.

Впервые показано, что на протяжении всей беременности, осложнившейся гестозом, как на системном, так и на локальном уровне наблюдается наличие общих иммунных нарушений, проявляющихся усилением системных и локальных реакций врожденного иммунитета, обусловленных ЕК и ЕК-Т, активацией гуморального звена иммунитета с увеличением содержания активированных В-2 и В-1 лимфоцитов, повышением пула периферических Th2 клеток.

Впервые установлено, что в ранние сроки гестации формируются иммунные нарушения, предшествующие развитию гестоза, которые

закljučаются в увеличении на системном уровне количества CD3+CD16+ ЕК-Т, повышении сывороточного уровня иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента и нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Выявлено, что в 3 триместре при гестозе иммунный ответ женщины с гестозом характеризуется активацией системных и локальных цитотоксических реакций, обусловленных ЦТЛ.

Впервые установлено, что усиление системной продукции ИЛ-1β в 3 триместре беременности у женщин с гестозом сопровождается компенсаторным увеличением сывороточного содержания факторов, негативно регулирующих действие ИЛ-1β, тогда как на локальном уровне повышение содержания ИЛ-1β ассоциировано с резким усилением рецепции этого цитокина лимфоцитами без компенсаторного увеличения продукции антагонистов ИЛ-1β.

Впервые выявлено в эксперименте *in vitro* влияние препаратов ТБГ, АМГФ и АФП на экспрессию активационных молекул лимфоцитами децидуальной оболочки плаценты при гестозе. Установлены особенности участия ТБГ, АМГФ и АФП в патогенезе гестоза, заключающиеся в регуляции процессов активации лимфоцитов на локальном уровне.

Определено, что усиление активности реакций, обусловленных цитотоксическими лимфоцитами, и повышение продукции провоспалительных цитокинов ассоциировано с негативным воздействием на развивающийся плод и формированием перинатальной патологии.

Практическая значимость работы:

Выявлены новые факторы риска, определяющие развитие гестоза у женщины и состояние здоровья детей от матерей с гестозом в перинатальном периоде и на первом году жизни.

Разработаны новые прогностические критерии развития гестоза на основании определения в I триместре гестации в периферической крови женщин содержания естественных киллеров с фенотипом CD3+CD16+, процентного содержания CD5+CD20+ клеток в общей популяции

CD20+лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу адгезии (CD8+CD11b+) и С3 компонента комплемента.

Разработаны диагностические критерии СЗРП, основанные на определении в 32-40 недель гестации в периферической крови у женщин с гестозом относительного содержания CD11b+ лимфоцитов.

Разработан прогностический критерий инфекционно-воспалительных заболеваний у доношенных новорожденных по определению у женщин с гестозом в III триместре гестации относительного содержания периферических CD71+ лимфоцитов.

Реализация результатов работы: По результатам исследования получены 5 патентов и 1 приоритетная справка на изобретения по способам прогнозирования гестоза, диагностики и прогнозирования перинатальной патологии. Разработанные способы диагностики прогнозирования гестоза, прогнозирования и диагностики перинатальной патологии внедрены в практику работы акушерской клиники Федерального государственного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и женской консультации №9 г.Иваново. Результаты исследования использованы при разработке методических рекомендаций «Раннее прогнозирование невынашивания беременности и гестоза на основании определения иммунного статуса» (1998), «Комплекс прогностических и профилактических мероприятий у беременных женщин группы риска на развитие гестоза» (1999), утвержденных МЗ РФ, пособия для врачей «Использование метода термопульсации в лечении легких форм гестоза» (2002), информационного письма «Особенности функционального состояния иммунной системы у женщин с угрозой невынашивания плода и поздним гестозом» (1996).

Апробация работы: Основные положения работы доложены на: 3 и 4 международных конференциях «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 1999, 2000), Республиканском семинаре «Новые технологии

медико-социальной помощи в семье» (Иваново, 2000), 8 Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2001), 5 и 7 Всероссийских конференциях с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2001, 2003), Объединенном иммунологическом форуме (Екатеринбург, 2004), 8 и 9 Всероссийских форумах с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2004, 2005), 36-м ежегодном конгрессе международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза (Москва, 2004), Республиканской конференции «Иммунология репродукции» (Иваново, 2005).

Основные положения, выносимые на защиту:

Иммунные механизмы, определяющие развитие гестоза, закладываются в ранние сроки гестации и могут быть ассоциированы с вирусно-бактериальным инфицированием женщины, низким уровнем альфа-2 микроглобулина фертильности и бета-глобулина семенной плазмы эякулята мужа. На протяжении всей беременности, как в крови, так и в плаценте при гестозе отмечается гиперактивация врожденного, гуморального иммунитета и гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Помимо этого, имеются иммунные нарушения, ассоциированные со сроком беременности: на ранних сроках - повышение Th2, продуцирующих IL-6, нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, сывороточного содержания IgG и C3 компонента комплемента, приводящие к неполноценной имплантации и плацентации; на поздних - активация ЦТЛ, нарушение регуляции продукции и рецепции IL-1 β , связанные с перинатальной патологией у беременных с гестозом.

Белки плодового и плацентарного происхождения влияют на активацию децидуальных лимфоцитов, в норме угнетая, а при гестозе - усиливая ее. Выраженность активирующего действия белков зависит от степени тяжести гестоза.

Структура и объем диссертации:

Материалы диссертация изложены на 275 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзор литературы по теме диссертации, главы «Материалы и методы исследования», 4 глав собственного исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 144 отечественных и 194 иностранных источника. Работа иллюстрирована 51 таблицей и 9 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н.Городкова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (директор – Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Посисеева Л.В). Исследования проводились в акушерской клинике и в лаборатории клинической иммунологии – зав. лабораторией заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Сотникова Н.Ю.

Всего было обследовано: 510 беременных женщин и 103 мужчины. Из 99 женщин обследованных в динамике гестационного периода, начиная с ранних сроков (до 13 недель) беременности, последующее течение беременности осложнилось развитием гестоза у 45 женщин (основная группа) и у 54 женщин на протяжении всей беременности, родов и послеродового периода гестоз не развился (контрольная группа). При обследовании в III триместре беременности были выделены основная группа с гестозом разной степени тяжести (385 женщин) и контрольная группа без гестоза (125 женщин). Степень тяжести гестоза определяли по бальной шкале Гоека в модификации Г.М.Савельевой (1996). Из 103 мужчин 39 были из супружеских пар с нормально протекающей беременностью у женщин и 69 мужчин из супружеских пар с осложненным течением беременности в форме гестоза.

Исследования в 1 триместре проводились в 5-12 недель гестации, в 3 триместре в 32-40 недель гестации.

Материалом для исследования служили у женщин: периферическая кровь из локтевой вены, содержимое цервикального канала, плацента, у мужчин - сперма.

Проводилось общеклиническое обследование, в том числе общепринятое лабораторное и биохимическое обследование. Ультразвуковое исследование беременных женщин проводилось на аппарате Aloka SSD-650, кардиотокографическое исследование - на аппарате Analogic Fetalgard -2000.

Иммунохимические методы: содержание альфа 2-микроглобулина фертильности (АМГФ), растворимого антигена лейкоцитов-1 (РАЛ-1), растворимого антигена лейкоцитов-2 (РАЛ-2), слюно-спермального глобулина (ССГ), бета-глобулина семенной плазмы (ГСП) в сперме оценивали методом двойной иммунодиффузии в агаре по Оухтерлони в модификации Н.И. Храмовой и Г.И. Абелева. Чувствительность тест-системы составила: для АМГФ- 2 мкг/мл, РАЛ-1 – 10 мкг/мл, РАЛ-2 – 5 мкг/мл, ССГ – 4 мкг/мл, ГСП – 1 мкг/мл.

Иммунологические методы исследования.

Для проведения исследований методом проточной цитометрии получали обогащенные фракции мононуклеарных клеток (МНК) периферической крови и децидуальной оболочки плаценты (ДО), для выделения мРНК получали чистые популяции лимфоцитов периферической крови и ДО плаценты. Выделение МНК из децидуальной ткани осуществляли безферментативным механическим способом [Chernyshov V.P., e.a., 1993]. Обогащенную фракцию МНК получали стандартным методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина [Boyum A., 1968]. Разделение мононуклеарных клеток на фракции лимфоцитов и моноцитов/макрофагов производили методом адгезии монослоя моноцитов/макрофагов на пластике [Фримель Г., 1987].

Поверхностный фенотип клеток, внутриклеточную экспрессию цитокинов определяли методом двухцветной проточной цитофлюориметрии на

приборе FACScan (Becton Dickinson, США). В качестве флюорохромных меток использовали флюоресцеин изотиоционат (FITC) и фикоэритрин (PE).

Для получения экстрактов децидуальной ткани децидуальную оболочку срезали, отмывали физиологическим раствором, перемешивая на магнитной мешалке в течение 15 минут, и гомогенизировали до однородной массы. К полученному гомогенату добавляли PBS в объеме равном изначальному весу децидуальной ткани (на 1 г ткани – 1 мл PBS). Взвесь помещали в пластиковые пробирки Falcon и подвергали замораживанию при -20°C в течение суток. Гомогенат размораживали, фильтровали через 8 слоев плотной марли и ультрацентрифугировали 30 мин при 4000 об/мин при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и замораживали при -20°C до проведения иммуноферментного анализа.

Содержание цитокинов и растворимых форм их рецепторов в крови и в экстрактах децидуальной ткани оценивали методом ELISA на микропланшетном ридере Multiscan EX Labsystems (Финляндия).

Для определения экспрессии специфической мРНК лимфоцитами периферической крови и децидуальной оболочки плаценты использовали полуколичественный метод RT-PCR в реальном масштабе времени. Процедуру выделения тотальной РНК из клеток проводили стандартным гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформным методом с использованием набора реагентов «Онкоскрин» ООО «ГеноТехнология» (Россия). Данная тест-система позволяет выделить тотальную РНК и получить при помощи неспецифической обратной транскрипции кДНК из клеток, лизированных в растворе, содержащем гуанидин тиоцианат, цитрат натрия, саркозил и 2-меркаптоэтанол. Полуколичественное определение экспрессии мРНК цитокинов проводили с использованием стандартного протокола BIOSOURCE INTERNATIONAL. Для определения интенсивности флюоресцентного сигнала использовался прибор iCycler (BIO-RAD, США). Во всех случаях результаты были представлены как n-кратные различия транскрипционного уровня специфического гена в группе с гестозом по отношению к соответствующим показателям в группе без гестоза.

Содержание иммуноглобулинов G, A, M определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаре [Manchini G., e.a., 1965] с использованием наборов реактивов НПБП «ИмБио» (Россия).

Изучение влияния препаратов ТБГ, АМГФ и АФП на экспрессию активационных маркеров на поверхности лимфоцитов децидуальной оболочки плаценты проводили *in vitro*. Для этого 1 мл клеток в концентрации 1×10^6 кл/мл инкубировали в течение 1 часа при 37°C в Среде 199, содержащей препарат соответствующего белка (ТБГ, АМГФ, АФП) и без него. После инкубации клетки отмывали Средой 199 в течение 10 минут при 1500 об/мин. Концентрацию клеток доводили Средой 199 до 1×10^6 кл/мл и инкубировали клеточную суспензию при 37°C в течение 24 часов. После 24 часовой инкубации в лейкоцитарной суспензии оценивали содержание CD25+, CD95+, CD11b+, CD71+ и HLA-DR+ клеток методом проточной цитофлюориметрии. Показатели содержания клеток, инкубированных без воздействия белковых препаратов, служили в качестве контроля. ТБГ использовали в концентрации 60 мг/мл, АМГФ - в концентрации 200 нг/мл, АФП - в концентрации 1000 нг/мл в соответствии с ранее разработанной методикой [Сотникова Н.Ю. и соавт., 1987].

В мазках-соскобах из цервикального канала методом ПЦР в реальном времени определяли наличие ДНК HSV 1, 2, CMV, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis и Mycoplasma genitalium с использованием коммерческих систем НПФ «ДНК-Технология» (Россия) на приборе iCycler (BIO-RAD, США). В периферической крови методом ELISA на микропланшетном ридере Multiscan EX Labsystems (Финляндия) с использованием коммерческих систем ЗАО «Вектор-Бест» определяли уровень IgM и IgG антител к HSV 1, 2, CMV, Chlamydia trachomatis, и содержание IgG АТ к Ureaplasma urealyticum и Mycoplasma hominis.

Морфологические методы исследования. Комплексная оценка структурных изменений последа включала макроскопическое описание, органомерию плацент с определением массы, объема и площади материнской

поверхности, световую микроскопию с использованием обзорных элективных методов окраски (PAS-реакция по Мак-Манусу, окраска резорцин-фуксином и по методу ван-Гизона), гистохимическое исследование (выявление ДНК по методу Фельгена-Россенбека, РНК – по Браше). Осуществлялась морфометрия с использованием автоматизированной программы Видео-Тест Мастер «Морфология 4,0», гистостереометрия - по модифицированной методике А.П. Милованова и А.И. Брусиловского (1986) с определением удельного объема основных 16-ти структурных компонентов плаценты. Детализацию структурных особенностей исследуемого материала на клеточном и субклеточном уровнях осуществляли с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ЭВМ-100 АК).

Общее количество исследований 11356.

Статистическая обработка данных проводилась с расчетом среднего арифметического и ошибки среднего арифметического с использованием программы Microsoft Excel из комплекта Microsoft Office. Достоверность различий сравниваемых показателей определялась по t-критерию Стьюдента.

Результаты работы и их обсуждение

Возраст обследованных женщин колебался от 15 до 39 лет, различия среднего возраста в группах были не достоверны. Соматические заболевания в анамнезе, среди которых преобладали детские инфекции и простудные заболевания, имели 97,6% беременных контрольной группы и 96,4% беременных основной группы. При проведении ретроспективной оценки данных акушерско-гинекологического анамнеза обращал на себя внимание факт, что гестоз развивался чаще у повторнобеременных первородящих женщин ($p < 0,02$). Следует отметить, что у пациенток основной группы чаще в анамнезе имели место спонтанные аборт в ранние сроки беременности ($p < 0,01$). Тяжелый гестоз при предыдущей беременности развивался только у женщин основной группы ($p < 0,01$). Полученные результаты совпадают с данными других авторов, свидетельствующими о том, что беременные с

осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом, наличием гестоза в предыдущей беременности составляют группу повышенного риска на развитие гестоза, особенно его тяжелых форм [Василенко Л.В., 1999; Шалина Р.И., 2002; Нурутдинова Р.А., 2006].

Обращает на себя внимание высокая частота экстрагенитальной патологии, выявленной во время беременности: у 92,5% женщин основной и 63,2% беременных контрольной группы ($p < 0,001$). По литературным данным подавляющее большинство соматических заболеваний имеют тенденцию к прогрессированию во время гестационного процесса и, как правило, ухудшают течение беременности и исход родов [Ветров В.В., 2001]. Среди экстрагенитальной патологии в основной группе с гестозом чаще встречались артериальная гипертензия ($p < 0,001$), вегетососудистая дистония по гипертоническому типу ($p < 0,001$), хронический пиелонефрит ($p < 0,001$), хронический гломерулонефрит ($p < 0,05$), ожирение ($p < 0,001$), что согласуется с литературными данными о роли экстрагенитальной патологии в развитии гестоза [Василенко Л.В., 1999; Ветров В.В., 2001; Шалина Р.И., 2002; Савельева Г.М., 2005].

Изучение характера течения настоящей беременности показало, что осложнения гестационного процесса имели место у 100% обследованных основной и 67,2% беременных контрольной группы ($p < 0,001$). В группе женщин с гестозом на протяжении беременности чаще встречались простудные заболевания ($p < 0,001$), особенно в первом триместре ($p < 0,05$), обострение хронического пиелонефрита ($p < 0,01$), развитие угрозы прерывания в течение всей беременности ($p < 0,01$), патология амниона (многоводие, маловодие) ($p < 0,001$), СЗРП ($p < 0,001$). Признаки угрозы прерывания, особенно в ранние сроки беременности, являются отражением иммунологического неблагополучия в организме беременной [Suzuki S., 2002; Paradisi R., 2003]. Именно угроза прерывания может приводить к дефектам плацентации с нарушением инвазии трофобласта в стенку спиральных артерий, что в последующем, по мнению многих авторов, способствует развитию гестоза и

фетоплацентарной недостаточности [Bjercke S., 1999; Myatt L., 2002], что подтверждено и нашими исследованиями.

Проведен сравнительный анализ характера развившегося гестоза у беременных основной группы в зависимости от степени его тяжести. Развитие среднетяжелых и тяжелых форм гестоза характеризовалось ранним началом, длительным течением и более выраженными клиническими проявлениями, что совпадает с мнением большинства авторов, занимавшихся данной проблемой [Шифман Е.М., 2000; Сидорова И.С., 2004; Савельева Г.М., 2005].

Анализ исходов настоящей беременности выявил у женщин основной группы с гестозом донашивание до срока родов в 81,6% случаев ($p < 0,001$) с рождением здоровых детей у 33,5% из них ($p < 0,001$). Наиболее неблагоприятными исходами беременности отличается группа с тяжелыми формами гестоза. У женщин этой группы своевременные роды имели место лишь в 48,8% случаев. Чаще встречались преждевременные роды (в 50,0% случаев), рождение ребенка с перинатальной патологией у 88,8% женщин (СЗРП, перинатальные поражения ЦНС, инфекционно-воспалительная патология), что согласуется с современным мнением ведущих ученых [Кулаков В.И., 1998; Сидорова И.С., 2004; Савельева Г.М., 2005]. Перинатальные потери имели место только в основной группе, смертность составила 23,3%.

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска развития гестоза являются: повторная беременность у первородящих женщин, наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе, тяжелый гестоз при предыдущих беременностях, экстрагенитальная патология, а именно гипертензивные состояния, патология почек и эндокринной системы, в частности ожирение, угроза прерывания в первом и втором триместрах, перенесенные острые вирусные инфекции особенно в первом триместре беременности, обострение хронического пиелонефрита.

При анализе данных популяционного состава периферических и децидуальных лимфоцитов, уровня их активации, стадий дифференцировки и характера продукции ими цитокинов при гестозе нами установлен ряд

изменений, наблюдавшихся на протяжении всей беременности, как в крови, так и в плаценте, а также выделены иммунные нарушения, ассоциированные со сроком беременности и с уровнем локализации.

Установлено, что в периферической крови женщин с гестозом различной степени тяжести на протяжении всей беременности, равно как и в плаценте происходило достоверное повышение содержания CD56+ и CD3+CD56+ клеток и только на системном уровне - CD16+ ЕК по сравнению с показателями контрольной группы.

Полученные нами данные о содержании периферических ЕК на поздних сроках беременности, осложнившейся впоследствии гестозом, согласуются с результатами исследований Dimitrakova-Dzhambazova E. и соавт. (2005), отметивших одновременное увеличение содержания ЕК и ЕК-Т у пациенток с гестозом [Dimitrakova-Dzhambazova E., 2005].

Нами выявлен в крови и в плаценте достоверно более высокий, чем в контрольной группе, уровень CD11b+ лимфоцитов, проявляющийся максимально при тяжелых формах гестоза. Учитывая одновременное повышение содержания ЕК можно предполагать, что экспрессия интегриновых молекул усиливается и на поверхности ЕК. CD11b молекулы относятся к разряду тех поверхностных структур на клеточной мембране ЕК, которые участвуют в начальных этапах конъюгации ЕК с клетками-мишенями и опосредуют распознавание ЕК С3bi-опсонизированных клеток [Пальцев М.А., 1995].

Развитие гестоза на всем протяжении беременности сопровождалось достоверным повышением количества CD3+CD56+ ЕК-Т, как в периферической крови, так и в децидуальной оболочке плаценты женщин с гестозом, по сравнению с показателями контрольной группы. Полученные нами результаты согласуются с имеющимися литературными данными о повышении CD3+ЕК при гестозе [Mahmoud F., 2003].

Наше предположение о высокой активности ЕК и ЕК-Т клеток подтверждалось тем фактом, что в периферической крови женщин с гестозом

на протяжении всей беременности отмечалось достоверное стабильно высокое сывороточное содержание IL-12 и IFN γ .

Как известно, IL-12 и IFN γ , относящиеся к Th1 типу цитокинов, являются основными цитокинами, индуцирующими процессы созревания и дифференцировки ЕК, причем активированные ЕК и ЕК-Т сами продуцируют в больших количествах IFN γ [Guimond M., 1999]. Выявленное нами повышение уровня ИФН γ в периферической крови женщин с гестозом согласуется с данными ряда авторов, получивших аналогичные результаты [Нецеевская М.А., 2000; Guimond M., 1999]. Имеется связь между цитокиновым дисбалансом и функцией почек [Lim C.S., 2001]. В работах Horiuchi M. и соавт. в 2000 г. было описано, что IFN γ непосредственно стимулирует экспрессию рецепторов к ангиотензину II в стенке кровеносных сосудов [Horiuchi M., 2000]. С другой стороны, было выявлено, что ангиотензин II стимулирует синтез ИФН γ [Fernandez-Castelo S., 1987].

О значимости ИЛ-12 в патогенезе гестоза свидетельствует ряд работ [Фрейдлин И.С., 1999; Daniel Y., 1998; Sacks G.P., 1999; Sakai M., 2002]. В своей работе Nogaki F. и соавт. показали, что повышение продукции ИЛ-12 приводит к повреждению гломерулярного аппарата почек за счет воспалительных изменений, вызванных фиксацией увеличенного количества IgA [Nogaki F., 2000]. Гиперпродукция ИЛ-12 может ассоциироваться с повреждением почечных сосудов, приводя к развитию ренальной гипертензии [Sato S., 2000]. Вероятно, развитие гипертензивного синдрома и нарушение функции почек при гестозе можно объяснить изменением продукции цитокинов на системном уровне, связанным с увеличением содержания ЕК.

Таким образом, как на ранних, так и на поздних сроках гестации в периферической крови, а также в плаценте женщин с гестозом усиливаются реакции, обусловленные ЕК и ЕК-Т клетками. Учитывая выраженность этого процесса на протяжении всей беременности, можно предположить, что активация реакций врожденного иммунитета лежит в основе нарушений иммунного гомеостаза при беременности, приводящих к развитию в конце

беременности гестоза. Изменение активности цитотоксических клеток может быть вызвано нарушением иммунного ответа на инфекционный агент и/или циркулирующие в материнском кровотоке антигены плодового происхождения. По-видимому, избирательное повышение продукции провоспалительных цитокинов IL-12 и IFN γ создает условия для развития в конце беременности гестоза.

В активации ЕК клеток при гестозе важную роль может играть инфекция. По нашим данным было установлено, что в I триместре беременности были выявлены маркеры урогенитальной инфекции (микоплазменной, уреоплазменной, хламидийной, ВПГ и ЦМВ) у 64,0% обследованных женщин, течение беременности у которых не было осложнено гестозом, и у 74,0% женщин с развившимся впоследствии гестозом. В III триместре беременности у женщин с гестозом чаще, чем в группе контроля выявлялась активная уреоплазменная инфекция (16,3% и 2,9%, $p < 0,05$).

Проведенные морфологические исследования последов женщин с гестозом показали, что при легкой и средней степени тяжести указанной нозологической формы воспаление материнской части плаценты встречалось достоверно чаще, чем плодовой ($p < 0,05$), что свидетельствует либо об изначальном присутствии повреждающих агентов воспаления в полости матки, либо о восходящем пути инфицирования последа. Воспаление в последах по продолжительности течения процесса и исходам относится к хроническому с пролиферацией стромально-клеточных компонентов и заживлением повреждений, вызванных вирусными и вирусно-бактериальными агентами на ранних сроках гестации путем замещения соединительной тканью. Хроническое течение воспаления дополнительно подтверждается увеличением удельного объема фибриноида в базальной пластинке на фоне снижения объема децидуальных клеток и воспалительного инфильтрата типичного по клеточному составу (макрофагально-лимфоцитарный) для уреоплазменной инфекции. По мере увеличения степени тяжести гестоза воспаление в последах прогрессирует, процесс распространяется на ворсинчатый хорион и сосуды

стволовых ворсин и завершается их стенозом, последний в свою очередь является одной из основных причин плацентарной гипертензии. При тяжелой степени гестоза воспаление в последах носит не только пролонгированный, но и активный характер, что подтверждается вовлечением в процесс всех структурных компонентов последа, при этом преобладает не восходящий, а гематогенный путь инфицирования плаценты.

Таким образом, оценивая инфекционный фон обследуемых беременных с учетом данных анамнеза и результатов обследования на наличие маркеров урогенитальной инфекции, можно предположить, что важными факторами развития гестоза являлись наличие хронических заболеваний мочевыводящих путей у женщин, их обострение при беременности, перенесенные ОРВИ при беременности, высокая частота урогенитальных инфекций в I триместре гестации, активная уреоплазменная инфекция в III триместре гестации, вирусное и бактериально-вирусное воспаление плаценты. Наши данные показали, что хроническая инфекция может являться триггером в развитии гестоза. Однако на основании полученных результатов можно сделать вывод, что, по-видимому, не сам факт инфицирования беременной женщины, а измененный ответ материнской иммунной системы на инфекцию приводил к развитию хронического инфицирования, которое, в свою очередь, могло определять высокий уровень активации ЕК и ЕК-Т клеток.

Еще один иммунологический феномен, отмечавшийся нами на протяжении всей беременности и в крови, и в плаценте женщин с гестозом, характеризовался выраженным усилением активности реакций гуморального звена иммунитета, о чем свидетельствовало достоверное повышение уровня CD20+, CD5+CD20+, HLA-DR+ В лимфоцитов по сравнению с показателями контрольной группы.

Имеющиеся литературные данные о динамике изменения основных популяций В-лимфоцитов при гестозе крайне противоречивы. Наши данные согласуются с результатами ряда авторов, указывающих на активацию В-звена иммунитета при гестозе [Черных Е.Р., 1996; Новикова Л.В., 2000; Matthiesen L.,

1999]. Заслуживает особого внимания полученный нами факт повышения, как в периферической крови, так и в плаценте женщин с гестозом уровня В1-лимфоцитов. Известно, что В-1 лимфоциты продуцируют низкоаффинные Ig класса М, А и G3, которые инициируют развитие аутоиммунных реакций в организме [Сидорова Е.В., 2004; Marakami M., 1995]. Считают, что аутоантитела, продуцируемые В-1 клетками, обладают перекрестной реактивностью с бактериальными антигенами, и наоборот [Marakami M., 1995].

В литературе высказывается предположение о важной роли активации реакций гуморального иммунитета, усиленной продукции аутоантител с образованием иммунных комплексов (ИК) в развитии гестоза [Беньяминова А.Б., 2006; Сидорова И.С., 2006]. При проникновении в общий кровоток образовавшиеся ИК фиксируются на эндотелии сосудов, тромбоцитах, эритроцитах и перекрестно реагируют с антигенами почек, печени, легких, сосудов мозга, вызывая нарушение баланса простаноидов в пользу тромбоксана, что ведет к нарушению микроциркуляции и тканевой гипоксии этих органов с нарушением их функции, что может определять их роль в патогенезе гестоза [Сидорова И.С., 2006].

Причиной увеличения активности реакций В-звена иммунитета при гестозе могло быть выявленное нами увеличение содержания лимфоцитов Th2 типа в периферической крови пациенток. Следует отметить, что в различные сроки гестации нами отмечалась активация различных субпопуляций Th2. Так, в 1 триместре в периферической крови женщин с развившимся впоследствии гестозом по сравнению с показателями контрольной группы происходило значительное увеличение уровня CD4+IL6+ лимфоцитов ($p < 0,01$), тогда как в 3 триместре - повышение содержания CD4+IL-4+ клеток ($p < 0,001$).

Следует отметить, что увеличение пула CD4+IL-6+ лимфоцитов на ранних сроках беременности у женщин с гестозом сочеталось с увеличением сывороточного содержания IgG ($p < 0,001$) и растворимого С3-компонента комплемента ($p < 0,01$) по сравнению с показателями контрольной группы.

Показано, что ИЛ-6 является одним из важнейших цитокинов, стимулирующих продукцию антител в условиях *in vivo* и *in vitro* [Пальцев М.А., 1995; Ковальчук Л.В., 2001]. Кроме того, ИЛ-6 играет большую роль в развитии воспалительных и аутоиммунных процессов [Тотолян А.А., 2000; Назаров П.Г., 2001; Ковальчук Л.В., 2001]. Можно предположить, что усиление его выработки с последующим усилением продукции антител и активацией системы комплемента в начале гестации является важным фактором индукции гуморальных аутоиммунных процессов, которые лежат в основе патологических нарушений, которые развиваются при гестозе задолго до появления клиники данного осложнения.

На поздних сроках беременности активность В-звена иммунитета ассоциирована с пулом Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-4. Как известно, ИЛ-4 является одним из основных цитокинов, обеспечивающих созревание и дифференцировку В-лимфоцитов [Ярилин А.А., 1999]. Следует отметить, что в 3 триместре у женщин с гестозом нами не было отмечено достоверных изменений сывороточного содержания IgG, IgA, IgM по сравнению с показателями контрольной группы ($p > 0,05$ во всех случаях). Это может объясняться усиленной элиминацией антител или фиксацией их тканью плаценты.

Таким образом, в основе иммунных механизмов развития гестоза наряду с активацией реакций врожденного иммунитета, обусловленных ЕК клеткам, лежит гиперстимуляция гуморального звена иммунитета, проявляющаяся еще на ранних сроках гестации и сохраняющаяся на поздних стадиях беременности.

Кроме того, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что на ранних сроках гестации в материнском организме происходит ряд иммунных нарушений, которые не проявляются на поздних сроках гестации, но могут являться непосредственной причиной развившихся впоследствии событий.

Так, только на ранних сроках беременности, которая впоследствии осложнится гестозом, у женщин отмечалось значительно более высокое, чем в контроле, сывороточное содержание ИЛ-8, $IFN\alpha$ ($p < 0,02$, $p < 0,02$). Как известно,

IL-8 и IFN α относятся к цитокинам, стимулирующим активность клеток фагоцитарного ряда [Ковальчук Л.В., 2001]. Ранее было показано, что в начале неосложненной беременности на системном уровне отмечается активация клеток фагоцитарного ряда [Сотникова Н.Ю., 2001; Sacks G.P., 1999]. Авторы рассматривают это явление как реакцию, компенсирующую ослабление адаптивного иммунного ответа в начале гестации, направленную на сохранение нужного уровня «иммунокомпетентности» материнского организма для успешного осуществления противoinфекционной защиты [Сотникова Н.Ю., 2001; Sacks G.P., 1999]. В то же, известно, что стимулированные фагоциты могут продуцировать цитокины, ведущие к активации как ЕК-клеток (IL-12), так и В-лимфоцитов (IL-6). В связи с этим неадекватная или чрезмерная реакция фагоцитарных клеток в начале гестации также может быть одним из иммунных механизмов, определяющих в дальнейшем развитие гестоза. Это предположение подтверждается данными некоторых исследователей, обнаруживших при развившемся гестозе гиперстимуляцию врожденного иммунитета [Щербаков В.И., 1999; Sacks G.P., 1999]. По данным литературы активация врожденного иммунитета при беременности, осложненной гестозом, в результате чрезмерного синтеза свободных радикалов, ФНО-альфа, фактора активации тромбоцитов, образования пероксинитритов приводит к генерализованному поражению эндотелия сосудов [Киншт Д.Н., 1999]. С эндотелиальной дисфункцией можно связать многие, если не все клинические симптомы гестоза: развитие гипертензии вследствие нарушения синтеза и метаболизма вазоактивных веществ, появление отеков в результате усиление проницаемости эндотелия, нарушения в системе свертывания крови из-за измененной экспрессии в эндотелии прокоагулянтов [Сидорова И.С., 2006; Lok SA, 2006].

Параллельно на ранних сроках беременности, которая впоследствии осложнится гестозом, у женщин происходило повышение содержания периферического пула CD3+CD16+ ЕК-Т клеток ($p < 0,001$) при достоверном снижении общего содержания Т-лимфоцитов ($p < 0,02$) по сравнению с

показателями женщин без гестоза. С одной стороны этот пул клеток может осуществлять генетически нерестриктированную цитотоксичность [Vix M., 1995], с другой стороны этот феномен может иметь компенсаторное значение, поскольку в литературе имеются данные о том, что ЕК-Т клетки способны негативно регулировать развитие аутоиммунных реакций [Baxter A.G., 2000; Nicol A., 2000] и подавлять развитие ответа на аллотрансплантат [Boyson J.E., 2002].

Еще одним фактором, сдерживающим развитие воспаления в первом триместре беременности, вероятно, является обнаруженный нами высокий уровень рецепторного антагониста IL-1 (RaIL-1) ($p < 0,001$). Рецепторный антагонист IL-1 конкурирует с IL-1 β за один и тот же рецептор и блокирует его биологическую активность IL-1 β [Simon C., 1997]. Возможно, повышенный уровень рецепторного антагониста IL-1 способствует тому, что развивающиеся в ранние сроки гестации патологические реакции не приводят к преждевременному прерыванию беременности.

Не только патологические процессы, происходящие в 1 триместре беременности, но и более ранние события, такие как оплодотворение, могут определять дальнейшее течение гестации [Robillard P.Y., 1995]. Механизмы воздействия семенной плазмы на репродуктивные процессы пока точно не установлены. Однако, идентификация набора антигенов и иммунорегуляторных молекул, содержащихся в семенной плазме, позволила выдвинуть гипотезу, что она может непосредственно влиять на материнский иммунный ответ [Tremellen K.P., 1999]. Наши исследования показали, что в сперме мужчин основной группы по сравнению с показателями контрольной группы было снижено содержание АМГФ и ГСП ($p < 0,01$ и $p < 0,05$), причем наиболее выраженное снижение уровня белков отмечалось в случаях развития гестоза средней степени тяжести. У мужчин данной группы преобладали низкие показатели АМГФ (2-16 мкг/мл). Эти уровни отмечены у 68,1% мужчин в парах с развившимся гестозом у женщин, у 62,9% - в парах с гестозом легкой степени и у 73,6% - в парах с гестозом средней степени тяжести. Частота встречаемости

низких уровней ГСП в сперме у мужчин (равные 128 мкг/мл и менее) при гестозе у женщин отмечена в 40,4%. В литературе имеются данные об иммуносупрессивных свойствах АМГФ [Татаринов Ю.С., 1998]. Можно предположить, что сниженный уровень АМГФ и ГСП в сперме мужчин приводит к недостаточной супрессии иммунного ответа на антигены сперматозоидов, неполноценной имплантации оплодотворенной яйцеклетки, раннему нарушению иммунных взаимоотношений матери и плода с последующим нарушением развития и функции плаценты и в конечном итоге к развитию гестоза.

Раннее формирование иммунных нарушений может вести к нарушению ранних этапов формирования плаценты. Это предположение подтверждается мнением многих авторов, считающих, что развитие гестоза является следствием чрезмерного материнского иммунного ответа, возможно против фетальных антигенов, ведущего к нарушению инвазии трофобласта, дефекту ремоделирования спиральных артерий, формированию плацентарных инфарктов с одновременным появлением в системной циркуляции провоспалительных цитокинов и плацентарных фрагментов [Matthiesen L., 1995, Sankaralingam S., 2006]. При морфологическом исследовании последов у женщин с гестозом нами выявлены признаки, подтверждающие нарушение развития плаценты с I триместра беременности: сформировавшаяся гипоплазия последа II-III степени, незавершенная трансформация спиральных артерий, проявляющаяся частичным или неполным замещением сосудов фибриноидом с сохранением мышечно-эластических структур, скоплением цитотрофобластических клеток в просвете спиральных артерий с формированием клеточных тромбов и очаговым склерозом сосудов. Обнаруженные морфологические изменения служат субстратом для развития плацентарной гипертензии, сопровождающейся уменьшением фетального кровотока и формированием перинатальной патологии.

На основании результатов нашего исследования был разработан ряд критериев раннего прогнозирования развития гестоза: по определению в

периферической крови в I триместре беременности уровня естественных киллеров с фенотипом CD3+CD16+ (патент №2265221 от 27.11.2005 года), процентного содержания CD5+CD20+ клеток в общей популяции CD20+лимфоцитов (патент №2271541 от 10.03.2006г.), содержания цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу адгезии (CD8+CD11b+) (патент №2246255 от 20.02.05 г.), содержания C3 компонента комплемента (приоритетная справка на изобретение №2005126018 от 16.08.2005г).

Иммунные события в конце беременности, сопровождающие уже развившейся гестоз, имеют ряд особенностей, отличающих их от ранних иммунных нарушений. В целом выявленные нами изменения позволяют говорить об общей активации материнского иммунного ответа в конце беременности у пациенток с гестозом.

В 3 триместре беременности, как в периферической крови, так и в децидуальной оболочке плаценты женщин основной группы по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе нами отмечалось значительное увеличение содержания активированных клеток (HLADR+) ($p < 0,01$ и $p < 0,02$, соответственно), CD95+ лимфоцитов ($p < 0,001$ и $p < 0,02$, соответственно), CD4+CD95+ клеток ($p < 0,02$ и $p < 0,01$, соответственно). Параллельно в периферической крови женщин с гестозом отмечалось повышение общего содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, соответственно). Таким образом, развитие клиники гестоза наряду с описанными выше изменениями сопровождается стимуляцией клеточного иммунного ответа, опосредованного ЦТЛ.

Высокое содержание CD95+ лимфоцитов свидетельствует о готовности лимфоцитов к вступлению в апоптоз. Отмечаемое нами при этом достоверное увеличение пула CD4+CD95+ лимфоцитов, сочетающееся с увеличением показателей активации Т-хелперов и общего количества периферических Т-хелперов, может свидетельствовать о развитии такого явления, как

индуцированная активацией клеточная гибель (AICD), которая является важным механизмом, поддерживающим клеточный гомеостаз в многоклеточном организме, и необходима для ограничения чрезмерной пролиферации активированных лимфоцитов на периферии после элиминации АГ [Ярилин А.А., 1999]. По-видимому, в данный период гестационного процесса иммунная система матери активно реагирует на общие изменения гомеостаза, произошедшие в организме на более ранних сроках беременности, что проявляется как усиленной активацией лимфоцитов, так и их интенсивным апоптозом. Характер иммунного ответа при этом меняет свою направленность. К реакциям клеточной цитотоксичности, обусловленным врожденным компартментом иммунной системы, по-видимому, подключаются цитотоксические реакции адаптивного иммунного ответа. Это подтверждается значительным увеличением по сравнению с показателями контрольной группы уровня активированных ЦТЛ (CD8+CD25+ и CD8+CD71+), которое отмечено нами как в периферической крови ($p < 0,01$, $p < 0,02$, соответственно), так и в ДО плаценты ($p < 0,05$, $p < 0,05$, соответственно). Литературные данные, посвященные состоянию ЦТЛ при гестозе, имеют достаточно противоречивый характер [Боровская Т.Ф., 1998; Медвинский И.Д., 1999; Козлова С.Н., 2001; Van Wijk M.J., 2002; Dimitrakova-Dzhambazova E., 2005]. Увеличение активности ЦТЛ в конце беременности может, с одной стороны, обуславливать развитие клинических проявлений гестоза, имеющих место в данный период беременности. В частности, отмечаемая при гестозе тромбоцитопения может быть непосредственно связана с активацией ЦТЛ. В литературе имеются данные о том, что активированные ЦТЛ могут опосредованно через апоптоз и перфорин/гранзимовый путь повреждения клеток разрушать аутологичные тромбоциты [Zhang F, 2006]. С другой стороны, само развитие гестоза, проявляющееся в том числе выраженными нарушениями в плаценте, ведущими к увеличению циркуляции в материнском кровотоке плодовых антигенов, может определять сенсбилизацию материнской иммунной системы

фетальными антигенами с последующим развитием реакций адаптивного иммунного ответа, проявляющимися активацией ЦТЛ.

Кроме того, как на системном, так и на локальном уровне в 3 триместре беременности при гестозе происходило значительное повышение содержания провоспалительного цитокина IL-1 β ($p < 0,001$, $p < 0,01$, соответственно) на фоне снижения уровня TNF α ($p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно) по сравнению с показателями контрольной группы. Многие исследователи отмечают, что при беременности, осложненной гестозом, запускается весь каскад провоспалительных цитокинов, высокая концентрация которых является неблагоприятным фактором, отражающим активность и тяжесть патологического процесса [Щербавская Е.А., 2003; Медвинский И.Д., 2004; Al-Othman S, 2001; Azizieh F, 2005]. Мы предполагаем, что в развитии воспалительных реакций, как на системном, так и на локальном уровне особое значение имеет именно IL-1 β .

Для уточнения механизмов действия IL-1 β , нами были прослежены особенности его рецепции и продукции факторов, регулирующих его активность в крови и в плаценте. Следует подчеркнуть, что, несмотря на общее повышение IL-1 β при гестозе, по-видимому, характер его влияния на клетки иммунной системы был различен на системном и локальном уровне.

Так, в периферической крови женщин с гестозом нами было выявлено повышение содержания рецепторного антагониста IL-1 и растворимого рецептора IL-1 II типа ($p < 0,05$, $p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы, причем в максимальной степени эти изменения отмечены нами при тяжелом гестозе ($p < 0,05$). Следует отметить, что нами не было выявлено изменений экспрессии мРНК как для IL-1RI, так и для IL-1RII лимфоцитами периферической крови пациенток с гестозом по сравнению с показателями контрольной группы ($p > 0,05$ в обоих случаях). Высокое сывороточное содержание IL-1Ra отмечалось нами и в 1 триместре беременности при гестозе. По-видимому, стабильно высокое содержание рецепторного антагониста IL-1 β в сыворотке периферической крови на

протяжении всей беременности у женщин с гестозом и повышение сывороточного содержания растворимого рецептора IL-1 β II типа в 3 триместре беременности можно рассматривать как механизм сдерживания воспалительных реакций, способствующий дальнейшему пролонгированию беременности. Действие IL-1 β на системном уровне у женщин с гестозом может обуславливать один из механизмов появления артериальной гипертензии, отеков и нарушения процессов микроциркуляции. В литературе обнаружены данные о том, что IL-1 β стимулирует продукцию ангиотензина II [Andre R., 2005], который имеет особое значение в развитии вазоспазма при гестозе.

Действие IL-1 β на локальном уровне при гестозе имеет свои особенности. Так же как и в сыворотке крови, в экстрактах ДО плаценты женщин с гестозом значительно повышалось содержание IL-1 β , но при этом изменений в продукции факторов, негативно регулирующих его активность, на локальном уровне нами не отмечалось. Это позволяет предположить, что в плаценте отсутствуют факторы, сдерживающие провоспалительное действие IL-1 β .

Большую значимость реакций, обусловленных IL-1 β , подчеркивают выявленные нами изменения в рецепции данного цитокина клетками иммунной системы на локальном уровне при гестозе. Только для децидуальных лимфоцитов женщин с гестозом характерно повышение экспрессии мРНК рецепторов IL-1 I и II типа. По данным литературы, рецепторы I типа экспрессируются преимущественно на Т-лимфоцитах и участвуют во внутриклеточной передаче активирующего сигнала [Docagne F., 2005]. Рецепторы IL-1 II типа были выявлены преимущественно на В-лимфоцитах и блокируют проведение активационного сигнала [Docagne F., 2005]. Складывается впечатление, что гиперпродукция IL-1 β в плаценте не только приводит к воспалительным изменениям на тканевом уровне, но и определяет изменение функций клеток иммунной системы при гестозе. Отмеченное выше

усиление активности ЦТЛ может частично происходить и за счет высокого уровня экспрессии IL-1 RI рецепторов децидуальными лимфоцитами.

В III триместре нами отмечались и другие различия между параметрами системного и локального иммунного ответа. В наибольшей степени эти различия отмечаются в содержании популяции ЕК клеток с фенотипом CD16+CD3-, уровень которых в периферической крови женщин с гестозом резко повышен, а в ДО плаценты – напротив, снижен. По данным литературы, эта популяция ЕК обладает наиболее выраженным цитотоксическим потенциалом и продуцирует в больших количествах IFN γ [Cooper M.A., 2001]. Повышение уровня этих ЕК в периферической крови женщин с гестозом может быть частью общего системного воспаления, отмечающегося при данном осложнении беременности [Sotnikova N.Yu., 1999]. В ДО плаценты при гестозе отмечалось снижение уровня CD16+CD3- клеток ($p < 0,02$).

Следует отметить, что в целом при гестозе мы не отметили изменений в уровне Th1 лимфоцитов в плаценте. Однако при тяжелых формах гестоза нами отмечено достоверное снижение количества децидуальных CD4+IFN γ + лимфоцитов ($p < 0,01$). Наши данные согласуются с данными группы Banerjee S., которые отмечали при гестозе резкое снижение экспрессии в плаценте как самого IFN γ , так и его рецептора 2 типа (IFN γ -R2) [Banerjee S., 2005].

Большую роль в обеспечении процессов иммунорегуляции как на системном, так и на локальном уровне играют специфические белки беременности, продуцируемые плацентой. Известно, что ТБГ, АМГФ и АФП оказывают иммуносупрессивное действие на многие иммунологические процессы, что было убедительно доказано в экспериментах *in vitro* в ряде работ [Татаринов Ю.С., 1998; Шмагель К.В., 2002; Посисеева Л.В., 2004]. С другой стороны они могут проявлять и иммуностимулирующее действие, что зависит от дозы белка [Сотникова Н.Ю., 1996].

Для уточнения возможных механизмов участия белков плацентарного и плодового происхождения в регуляции локального иммунного ответа у женщин с гестозом, нами проведено изучение влияния препаратов ТБГ, АМГФ и АФП

на экспрессию активационных маркеров децидуальными лимфоцитами. Было показано, что у женщин без гестоза белки *in vitro* угнетали активацию децидуальных лимфоцитов, тогда как при гестозе все изученные белки усиливали активацию децидуальных лимфоцитов. При этом воздействие ТБГ было в большей степени направлено на усиление поздних этапов активации клеток. АМГФ и АФП в одинаковой мере влияют как на экспрессию маркеров ранних, так и поздних этапов активации лимфоцитов. Только для АФП отмечено дополнительное стимулирующее воздействие на экспрессию лимфоцитами CD11b молекул. Выраженность активирующего действия изучаемых белков коррелировала со степенью тяжести гестоза. Так, при легком гестозе все изучаемые нами белки усиливают преимущественно поздние стадии активации клеток, тогда как с утяжелением гестоза они увеличивали содержание клеток, экспрессирующих на своей поверхности маркеры ранних и средних этапов активации. Этот феномен может быть обусловлен высокой сывороточной концентрацией АМГФ и АФП у женщин с гестозом, что отмечается рядом авторов [Посиссева Л.В., 2004; Шмагель К.В., 2002]. С другой стороны это может быть обусловлено изменением экспрессии структур, реагирующих с белками беременности на поверхности иммунокомпетентных клеток [Татаринов Ю.С., 1998; Посисеева Л.В., 2004]. Складывается также впечатление, что отмечаемое нами усиление активации лимфоцитов как на системном, так и на локальном уровне в конце гестационного периода у женщин с гестозом частично может быть обусловлено особенностью ответа клеток иммунной системы на белки плацентарного и плодового происхождения, что подтверждается данными генетических исследований о наследовании при гестозе определенных гаплотипов [Нурутдинова Р.А., 2006; Honda K., 2003]. Мы предполагаем, что при гестозе нарушен адекватный ответ децидуальных лимфоцитов на воздействие белков беременности, причем с утяжелением гестоза нарушение ответа лимфоцитов на них становится более выраженным. Следствием выявленного стимулирующего действия белков на децидуальные лимфоциты может быть нарушение межклеточных

взаимодействий и продукции цитокинов на локальном уровне, а также развитие плацентарной дисфункции.

Следует подчеркнуть, что все описанные выше иммунологические изменения отмечены нами у женщин с различной степенью тяжести гестоза, что позволяет рассматривать их как общие механизмы развития данного осложнения беременности. Однако нами также выявлен ряд иммунологических изменений, ассоциированных с определенной степенью тяжести гестоза.

Так, гестоз легкой степени тяжести сопровождался максимальным количеством изменений как системного, так и локального иммунного ответа и их наибольшей выраженностью. Отличительной чертой гестоза легкой степени тяжести было: высокие значения уровня активации периферических лимфоцитов и повышенное количество CD72+ В-лимфоцитов в 3 триместре гестации, высокое содержание незрелых CD4+CD8+ лимфоцитов в децидуальной оболочке плаценты.

Гестоз средней степени тяжести был ассоциирован с увеличением пула пролиферирующих CD4+CD71+ лимфоцитов в периферической крови и нарушением дифференцировки децидуальных ЦТЛ, что проявлялось снижением содержания популяции клеток с фенотипом CD8+CD45RA+.

Отличительными чертами тяжелого гестоза было снижение количества периферических ЦТЛ, готовых к вступлению в апоптоз, что могло быть механизмом, способствующим их накоплению, и повышение сывороточного уровня RA-IL-1 β . Иммунные нарушения в плаценте при тяжелом гестозе проявлялись резким падением уровня Th1 лимфоцитов. Следует отметить, что отмечаемое для всего гестоза повышение количества децидуальных CD11b+ лимфоцитов было выражено в максимальной степени у женщин с тяжелым гестозом и превышало как показатели здоровых женщин, так и показатели женщин с более легкими формами гестоза.

Наличие иммунологических маркеров различных степеней тяжести гестоза позволяют применять их в практическом здравоохранении для уточнения диагноза.

Гестоз остается основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности [Кулаков В.И., 1998; Савельева Г.М., 2005]. Однако проблема влияния материнского организма в антенатальный период на развитие плода не может считаться окончательно решенной. В доступной литературе имеются единичные работы, отражающие влияние различных патологических состояний матерей на формирование отдельных показателей физического развития новорожденных и на состояние их систем при рождении и на первом году жизни [Шалина Р.И., 2002].

Для уточнения роли материнских факторов в нарушении здоровья новорожденных и детей первого года жизни нами проведен ретроспективный анализ клинических данных и результатов иммунологического обследования беременных с гестозом в зависимости от состояния здоровья родившегося ребенка и состояния здоровья детей в год жизни.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что существует четкая взаимосвязь между характером материнского иммунного ответа и нарушением развития ребенка. Так, в случае рождения больных детей у матерей с гестозом в периферической крови нами отмечено более высокое, чем у матерей, родивших здоровых детей, содержание CD16+CD3- ЕК ($p < 0,02$), активированных CD3+HLA-DR+ лимфоцитов ($p < 0,02$) и CD11b+ ($p < 0,01$), в большей степени проявляющегося у новорожденных с СЗРП (патент №2188427 от 27.08.02). Кроме того, в сыворотке крови матерей, родивших больных детей, отмечается достоверно более высокое содержание IL-1 β ($p < 0,05$) и IFN γ ($p < 0,05$), а при рождении ребенка с инфекционно-воспалительной патологией – повышено периферическое содержание CD71+ лимфоцитов (патент №2237897 от 10.10.04). Основными общепатологическими процессами в плацентах, предшествующими рождению ребенка с перинатальной патологией, являются нарушения маточно-плацентарного кровотока и воспаление, сочетающееся с гипертензией.

Нами установлено, что значимыми факторами, оказывающими негативное влияние на состояние здоровья ребенка в год жизни, служат:

отягощенный акушерский анамнез матери (наличие поздних самопроизвольных выкидышей) ($p < 0,05$), перенесенные матерью ОРВИ при беременности ($p < 0,05$), тяжелый гестоз ($p < 0,05$), синдром задержки развития плода ($p < 0,02$), преждевременные роды ($p < 0,05$), асфиксия ребенка при рождении ($p < 0,05$), церебральная ишемия I степени ($p < 0,05$), гипертензивный синдром ($p < 0,05$). Анализируя состояние здоровья детей на первом году жизни от матерей с гестозом, следует отметить, что наиболее эффективным методом улучшения исходов является оптимизация методов профилактики гестоза, особенно его тяжелых форм, позволяющих пролонгировать беременность до срока своевременных родов.

Суммируя результаты нашего исследования можно выделить несколько ключевых моментов, имеющих патогенетическое значение в развитии гестоза. Еще на стадиях оплодотворения яйцеклетки изменение белкового состава спермы отца, сочетающееся с неблагоприятным инфекционным фоном матери, приводит к нарушению процессов имплантации и формирования ответа материнской иммунной системы на семиаллогенный плод с последующим нарушением процессов формирования и развития плаценты. Фундаментальной основой системных и локальных иммунных нарушений у женщин с гестозом на протяжении всей беременности является сдвиг иммунного равновесия, приводящий к одновременному усилению реакций врожденного иммунитета, опосредованных цитотоксическими лимфоцитами, и гиперстимуляции гуморальных иммунных реакций с усилением продукции аутоантител. На основании полученных результатов были разработаны, апробированы и внедрены в практику ряд новых прогностических критериев развития гестоза и перинатальной патологии. Показана высокая эффективность предлагаемых способов, позволяющих с высокой точностью прогнозировать данное осложнение беременности с ранних сроков гестации, что дает возможность своевременно проводить профилактику развития гестоза, снижает частоту его осложнений и перинатальной патологии у новорожденных (схема1).

Ошибка!



Выводы

1. Наиболее значимыми факторами риска развития гестоза у женщин, независимо от степени его тяжести, являются: повторная беременность у первородящих, наличие самопроизвольных выкидышей, тяжелого гестоза в анамнезе, экстрагенитальная патология (гипертензивные состояния, патология почек, ожирение), патология спермы мужа с низким уровнем альфа-2 микроглобулина фертильности и бета-глобулина семенной плазмы; во время беременности: угроза прерывания, острые вирусные инфекции, обострение хронического пиелонефрита.

2. Развитие гестоза у 65,0% женщин ассоциировано с вирусным и бактериально-вирусным воспалением плаценты с преобладанием вирусного компонента при средней и тяжелой степенях его тяжести (по данным морфологического исследования). В I триместре беременности частота выявления активной инфекции у женщин с развившимся во второй половине беременности гестозом составляет для уреаплазменной инфекции 74,0%, микоплазменной -30,4%, хламидийной - 11,0%, вирусной - 8,7%.

3. Ранними иммунными механизмами, участвующими в развитии гестоза второй половины беременности, являются: усиление в периферической крови женщин в 1 триместре беременности цитотоксических реакций, обусловленных ЕК и ЕК-Т, высокое сывороточное содержание провоспалительных цитокинов, повышение активности реакций гуморального звена иммунитета за счет сдвига дифференцировки Т-хелперов в сторону Th2 лимфоцитов, продуцирующих IL-6, сопровождающегося повышением количества В-2 и В-1 клеток, сывороточного уровня IgG и С3 компонента комплемента.

4. Иммунные нарушения у женщин с гестозом в III триместре гестации проявляются повышением в периферической крови уровня активированных лимфоцитов с одновременным усилением активности ЕК, ЕК-Т и ЦТЛ, увеличением уровня активированных В-2 и В-1 клеток, количества Th2 с фенотипом CD4+IL-4+, сывороточного содержания IL-12, IFN γ и IL-1 β , а

также повышением сывороточного уровня факторов негативной регуляции активности $IL-1\beta$ при сниженном содержании $TNF\alpha$.

5. Локальный иммунный ответ при гестозе характеризуется высоким уровнем активации децидуальных лимфоцитов, цитотоксических реакций, обусловленных ЕК, ЕК-Т и ЦТЛ, повышением количества В-2 и В-1 лимфоцитов при отсутствии изменений со стороны Th2 лимфоцитов, усиленной продукцией и рецепцией в децидуальной оболочке плаценты $IL-1\beta$ и сниженным содержанием $TNF\alpha$ и лимфоцитов с фенотипом $CD16+CD3-$.

6. Характер ответа децидуальных лимфоцитов на ТБГ, АМГФ и АФП определяет активацию децидуальных лимфоцитов: ТБГ усиливает поздние этапы, АМГФ и АФП - ранние и поздние этапы, а АФП дополнительно стимулирует адгезионную активность клеток. Выраженность активирующего действия белков коррелирует со степенью тяжести гестоза: при легком гестозе все белки усиливают преимущественно поздние стадии активации клеток, при гестозе средней и тяжелой степени – усиливают ранние и поздние этапы клеточной активации.

7. Прогностическими иммунологическими критериями развития гестоза в I триместре беременности являются повышенное содержание у матери в крови ЕК-Т, В1 клеток в общей популяции $CD20+$ лимфоцитов, $CD8+CD11b+$ лимфоцитов и уровня С3 компонента комплемента. В III триместре беременности критериями гестоза легкой степени тяжести являются высокий уровень $CD25+$, $CD71+$ и $CD72+$ периферических и $CD4+CD8+$ децидуальных лимфоцитов, гестоза средней степени тяжести – повышенное содержание периферических $CD4+CD71+$ лимфоцитов и сниженное - $CD8+CD45RA+$ децидуальных лимфоцитов, тяжелого гестоза - сниженное количество периферических $CD8+CD95+$ и $CD4+IFN\gamma$ децидуальных лимфоцитов.

8.К морфологическим критериям гестоза относятся: незавершенная перестройка спиральных артерий (15,4%), гипоплазия плаценты (30,1%), плацентарная гипертензия (57,2%), воспаление различной локализации (65,0%). Для легкой степени гестоза характерны стеноз стволых ворсин с

компенсаторной гиперплазией капилляров; для средней – компенсаторная дилатация вен стволовых ворсин на фоне гиповаскуляризации, хронические нарушения маточно-плацентарного кровотока, поствоспалительный склероз стромы ворсин; для тяжелой - формирование артерио-венозных шунтов в стволовых ворсинах, варикозное расширение вены пуповины, острые нарушения материнского кровообращения.

9. Рождению ребенка с перинатальной патологией у женщин с гестозом предшествуют низкие значения АМГФ в сперме отца, повышение в III триместре содержания периферических CD16+CD3-, CD11b+ и CD3+HLA-DR+ лимфоцитов, сывороточного уровня IL-1 β и IFN γ ; нарушения маточно-плацентарного кровотока и воспаление в сочетании с гипертензией в плаценте; критерием прогноза инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных служит высокий уровень периферических CD71+ лимфоцитов. Здоровье ребенка на первом году жизни определяется наличием у матери отягощенного поздними самопроизвольными выкидышами анамнеза, ОРВИ при беременности, тяжелых форм гестоза, преждевременных родов, у ребенка - асфиксией при рождении, церебральной ишемией и гипертензивным синдромом в раннем неонатальном периоде.

Практические рекомендации

1. К группе риска на развитие гестоза следует относить повторнобеременных первородящих женщин, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе, тяжелого гестоза при предыдущих беременностях), экстрагенитальной патологией, угрозой прерывания, острыми вирусными инфекциями, обострением хронического пиелонефрита при беременности.

2. Для прогнозирования развития гестоза рекомендуется определение в I триместре гестации в периферической крови женщин содержания естественных киллеров с фенотипом CD3+CD16+ (диагностический параметр $\geq 5,4\%$), процентного содержания CD5+CD20+ клеток в общей популяции CD20+

лимфоцитов (диагностический параметр $\geq 30,0\%$), цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу адгезии (CD8+CD11b+) (диагностический параметр $\geq 2,0\%$) и С3 компонента комплемента (диагностический параметр $\geq 30,0$ мг/мл).

3. Для прогнозирования развития гестоза у женщин рекомендуется определение показателей альфа-2 микроглобулина фертильности и бета-глобулина семенной плазмы в сперме отца. При содержании альфа-2 микроглобулина фертильности менее 16 мкг/мл и бета-глобулина семенной плазмы менее 256 мкг/мл прогнозируется развитие гестоза.

4. Для оценки степени тяжести гестоза рекомендуется определять в периферической крови и децидуальной оболочке плаценты иммунологические показатели. Критериями гестоза легкой степени тяжести являются высокие значения уровня CD25+, CD71+ и CD72+ периферических лимфоцитов и высокое содержание CD4+CD8+ децидуальных лимфоцитов, гестоза средней степени тяжести – повышенное содержание периферических CD4+CD71+ лимфоцитов и сниженное - CD8+CD45RA+ децидуальных лимфоцитов, тяжелого гестоза - сниженное количество периферических CD8+CD95+ и CD4+IFN γ децидуальных лимфоцитов.

5. Для диагностики асимметричной формы СЗРП в поздние сроки гестации рекомендуется определять содержание в периферической крови CD11b+ лимфоцитов (диагностический параметр $\geq 20\%$).

6. Для прогнозирования состояния здоровья новорожденного у женщин с гестозом рекомендуется определение количества периферических CD16+CD3-, CD11b+, CD3+HLA-DR+ лимфоцитов и сывороточного уровня IL-1 β и IFN γ . Для прогнозирования инфекционно-воспалительной патологии новорожденных рекомендуется определение в III триместре гестации относительного содержания периферических CD71+ лимфоцитов (диагностический параметр $\geq 7,0\%$).

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Панова И.А., Посисеева Л.В. Зависимость между белками спермы мужа, развитием позднего гестоза и состоянием здоровья новорожденного. // В сб.: «Репродуктивная функция в супружеской паре».- Екатеринбург, 1994.- С.80.
2. Панова И.А., Посисеева Л.В. Роль «мужского» фактора в развитии позднего гестоза у женщин в формировании перинатальной патологии у детей. // В сб.: «Угрожающие состояния плода и новорожденного. Новые технологии в диагностике и лечении» -Суздаль, 1995.-С.84.
3. Анциферова Ю.С., Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Крошкина Н.В. Взаимосвязь между изменениями в материнском иммунном статусе и состоянием здоровья ребенка в раннем неонатальном периоде при водянке беременных. // В сб.: «Угрожающие состояния плода и новорожденного. Новые технологии в диагностике и лечении» - Суздаль, 1995.- С.9.
4. Посисеева Л.В., Панова И.А. Роль специфических и неспецифических белков репродуктивной системы человека в генезе поздних гестозов. // Ж-л: «Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов».- 1996.- №3.- С.17-21.
5. Посисеева Л.В., Панова И.А., Анциферова Ю.С. Влияние препаратов плацентарных белков на иммунорегуляторные клетки у женщин с нормально протекающей и осложненной поздним гестозом беременностью. // В сб.: «Проблемы ОПГ-гестозов».- Чебоксары, 1996.- С.73.
6. Панова И.А., Посисеева Л.В., Малярова Н.Ю. Зависимость между уровнем ПАМГ-2 в сперме мужчин и развитием позднего гестоза. // В сб.: «Охрана здоровья семьи» - Иваново, 1996.- С.17-20.
7. Посисеева Л.В., Панова И.А., Борзова Н.Ю., Малышкина А.И., Сидоров А.Н. Значение специфических белков репродуктивной системы человека в генезе позднего гестоза и развитии перинатальной патологии у новорожденных. // Тез. докл. Международного симпозиума «Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестозов».- Москва, 1997.- С.51-52.
8. Панова И.А., Посисеева Л.В., Анциферова Ю.С. Взаимодействие плацентарных белков и периферических иммунокомпетентных клеток при физиологически протекающей беременности и при позднем гестозе. // В сб. «Новые технологии охраны здоровья семьи».- Иваново, 1997.- С.100-104.
9. Панова И.А., Посисеева Л.В., Анциферова Ю.С., Сотникова Н.Ю. Влияние препаратов плацентарных белков на иммунорегуляторные клетки у женщин с нормально протекающей и осложненной гестозом беременностью. // Ж-л: «АиГ-Информ».- 1998.- №1.- С.34-35.
10. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Крошкина Н.В. Кудряшова А.В., Панова И.А., Павлюк А.С. Участие в процессах активации лимфоцитов факторов, продуцируемых нейтрофилами женщин с физиологической

- беременностью и с беременностью, осложненной поздним ОПГ-гестозом.// Ж-л: «Иммунология».-1998.- №1.-С.51-54.
11. Sotnikova N.Yu., Kudrjashova A.V., Kroshkina N.V., Philinova N.Yu., Philinov A.G., Panova I.A. Different subsets of lymphoid cells with cytotoxic activity in fetal growth retardation syndrome (FGRS).// AJRI.- 1998.- Vol.40.- №4. -P.265.
 12. Posiseeva L.V., Panova I.A., Antsiferova Yu.A. Immunological aspects of late gestosis.// 13th Congress of the European association of gynaecologists and obstetricians (EAGO).- Jerusalem, Israel.- 1998.- P.81.
 13. Посисеева Л.В., Панова И.А., Анциферова Ю.С., Сотникова Н.Ю. Влияние препаратов плацентарных белков на иммунорегуляторные клетки у женщин с нормально протекающей и осложненной гестозом беременностью.// Ж-л: «Акушерство и гинекология»/ - 1998.- № 5.- С.26-28.
 14. Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Панова И.А., Кудряшова А.В., Крошкина Н.В., Филинова Н.Ю. Иммуномодулирующие свойства трофобластического β -гликопротеида при гестозе беременных и синдроме задержки развития плода.// Ж-л: «Медицинская иммунология».- 1999.- т.1.- №3-4.- С.42.
 15. Крошкина Н.В., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Кудряшова А.В., Астраух Н.В., Филинова Н.Ю. Особенности иммунного реагирования при гестозе на локальном и системном уровнях.// Ж-л: «Медицинская иммунология».- 1999.- т.1.- № 3-4.- С.37-38.
 16. Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Кудряшова А.В., Астраух Н.В., Панова И.А. Экспрессия активационных маркеров децидуальными лимфоидными клетками при нефропатии. // Russian Journal of Immunology.- 1999.- Vol.4.- Suppl.1.- P.206.
 17. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Крошкина Н.В., Панова И.А., Филинова Н.Ю., Филинов А.Г. Иммунологические аспекты СЗРП при неосложненной беременности и гестозе.// Russian Journal of Immunology.- 1999.- Vol.4.- Suppl.1.- P.207.
 18. Крошкина Н.В., Сотникова Н.Ю., Филинова Н.Ю., Панова И.А., Филинов А.Г.). Характеристика популяционного состава лейкоцитарного инфильтрата децидуальной оболочки у женщин с гестозом и гипотрофией плода.// Ж-л: «Медицинская иммунология».- 2000.- т.2.- № 2.- С.170-171.
 19. Панова И.А., Крошкина Н.В., Сотникова Н.Ю., Астраух Н.В., Царькова Р.Х. Продукция интерферона- γ в децидуальной оболочке при гестозе.// Ж-л: «Медицинская иммунология».- 2000.- т.2.- № 2.- С.187.
 20. Коконова М.С., Шарыгин С.А., Панова И.А., Кулида Л.В., Перетятко Л.П., Кондратьев А.А. Сравнительный морфологический анализ внеплацентарных оболочек при различных вариантах ЕРН-гестоза. // В сб.: «Актуальные проблемы здоровья семьи».- Иваново, 2000.- С.94-96.
 21. Румянцева М.Н., Кулида Л.В., Шарыгин С.А., Панова И.А., Перетятко Л.П. Морфологические особенности базальной децидуальной оболочки

- последа при беременности, осложненной гестозом.// В сб.: «Актуальные проблемы здоровья семьи».- Иваново, 2000.- С.89-91.
22. Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Кудряшова А.В., Астраух Н.В., Панова И.А. Роль локальных иммунологических процессов в патогенезе гестозов.//В сб.: «Актуальные проблемы здоровья семьи».- Иваново, 2000.- С.41-44.
 23. Филинова Н.Ю., Кулида Л.В., Панова И.А., Посисеева Л.В., Шарыгин С.А., Перетятко Л.П. Значение трансплацентарного инфицирования в формировании задержки внутриутробного развития при беременности осложненной гестозом.//В сб.: «Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного». - Москва, 2000.- С.319-322.
 24. Панова И.А., Царькова Р.Х., Шарыгин С.А., Кулида Л.В., Перетятко Л.П. Особенности воспаления в плаценте при беременности, осложненной нефропатией.//В сб.: «Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного».- Москва, 2000.- С.206-208.
 25. Кулида Л.В., Шарыгин С.А., Панова И.А., Перетятко Л.П. Влияние вирусно-бактериологического воспаления внеплацентарных оболочек на развитие плода при беременности, осложненной гестозом.// В сб.: «Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного».- Москва, 2000.- С.161-163.
 26. Sotnikova N., Kroshkina N., Astraukh N., Kudryashova A., Panova I.A., Tzarkova R. Immune events at maternal-fetal interface in normal and complicated by gestosis pregnancy// Am. J. Reprod. Immun.- 2001.-Vol.46.- №1.-P.94.
 27. Крошкина Н.В., Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Астраух Н.В., Царькова Р.Х. Характеристика продукции цитокинов в децидуальной оболочке плаценты при гестозе.// Ж-л: «Медицинская иммунология». – 2001. -Т.3, №2.- С.253.
 28. Царькова Р.Х., Кулида Л.В., Панова И.А., Перетятко Л.П. Влияние процессов адаптации, компенсации в плаценте на состояние новорожденных при беременности, осложненной нефропатией.// Материалы III Российского форума «Мать и дитя», М., 2001.- С.250.
 29. Царькова Р.Х., Панова И.А., Кулида Л.В., Крошкина Н.В. Частота вирусно-бактериального инфицирования женщин с нефропатией.// В сб.: «Актуальные проблемы здоровья семьи, общественного здоровья и здравоохранения».- Иваново, 2001.- С.57-59.
 30. Панова И.А., Филинова Н.Ю., Кудряшова А.В. Роль иммунологических факторов в генезе задержки внутриутробного развития плода у беременных с гестозом.// Материалы II Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке».- Москва, 2001- С.141-142.
 31. Кулида Л.В., Балашова М.О., Панова И.А., Перетятко Л.П. Особенности горизонтального гетероморфизма плацент при различных вариантах ЕРН-

- гестоза.// Материалы научно-практической Всероссийской конференции «Актуальные проблемы лабораторной и функциональной диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии».- Иваново.- 2002.- С.73-75.
- 32.Панова И.А., Посисеева Л.В., Крошкина Н.В., Сотникова Н.Ю. Влияние препаратов белков плацентарного и плодового происхождения на активацию иммунокомпетентных клеток плаценты у беременных с гестозом.//Материалы научно-практической Всероссийской конференции «Актуальные проблемы лабораторной и функциональной диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии».- Иваново.- 2002.- С.87-90.
- 33.Панова И.А., Посисеева Л.В., Царькова Р.Х., Крошкина Н.В. Влияние урогенитальной инфекции на течение и исход беременности у женщин с гестозом.// Материалы научно-практической Всероссийской конференции «Актуальные проблемы лабораторной и функциональной диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии».- Иваново.- 2002.- С.90-91.
- 34.Панова И.А., Царькова Р.Х., Кулида Л.В., Перетятко Л.П. Патоморфологические изменения в плаценте при сочетании нефропатии с риском внутриутробного инфицирования.// Ж-л: «Российский вестник акушера-гинеколога». – 2002. - №2. - С.7-10.
- 35.Панова И.А., Царькова Р.Х., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Крошкина Н.В. Особенности цитокинового статуса децидуальной оболочки плаценты при гестозе и внутриутробном инфицировании.// Ж-л: «Цитокины и воспаление». – 2002. - Т.1.- №2. - С.152-153.
36. Панова И.А., Крошкина Н.В., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю. Особенности фенотипа иммунокомпетентных клеток на системном уровне у беременных с гестозом разной степени тяжести. //Ж-л «АиГ-инфо. Журнал Российской ассоциации акушеров-гинекологов». - 2002. - №3. -С.22.
- 37.Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Астраух Н.В. Особенности продукции цитокинов мононуклеарными клетками децидуальной оболочки плаценты у женщин с гестозом. // Ж-л «АиГ-инфо. Журнал Российской ассоциации акушеров-гинекологов». - 2002. - №3.-С.17-18.
- 38.Панова И.А., Баженова М.Ю., Посисеева Л.В. Немедикаментозная иммуномодуляция в терапии гестоза.// Ж-л: «Российский вестник акушера-гинеколога». – 2002.- Т.2.- №1.- С.48-50.
- 39.Царькова Р.Х., Крошкина Н.В., Панова И.А., Сотникова Н.Ю. Частота вирусно-бактериального инфицирования у женщин с гестозом.// В сб. тез. III Всероссийской конференции «Гомеостаз и инфекционный процесс» - Сочи. – 2002. - С.119.
- 40.Панова И.А., Посисеева Л.В., Крошкина Н.В., Сотникова Н.Ю. Влияние трофобластического бета-гликопротеина на экспрессию активационных маркеров иммунокомпетентными клетками плаценты. // Тез.докл. IV Российского форума «Мать и дитя». – Москва. – 2002. - Ч.3. - С.6-7.

41. Кулида Л.В., Царькова Р.Х., Перетятко Л.П. Патоморфология плацентарной недостаточности при урогенитальной инфекции и гестозе. // Тез. докл. IV Российского форума «Мать и дитя». – Москва. – 2002. - Ч.3. - С.4-6.
42. Кудряшова А.В., Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Филинова Н.Ю., Филинов А.Г. Способ диагностики задержки внутриутробного развития плода у женщин с гестозом. Патент №2188427 от 27.08.2002. // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». - 2002. - №24. - С.357.
43. Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Крошкина Н.В., Астраух Н.В. Содержание цитокинов в децидуальной ткани у беременных с гестозом разной степени тяжести. // Материалы IV международной научно-практической конференции «Здоровье и Образование в XXI веке». – Москва. – 2003. - С.473-474.
44. Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Скрипкина И.Ю., Панова И.А., Кудряшова А.В. Изменения субпопуляционного состава Т-хелперов при гестозе. // Материалы IV международной научно-практической конференции «Здоровье и Образование в XXI веке». – Москва. – 2003. - С.97-98.
45. Кулида Л.В., Шарыгин С.А., Панова И.А. Патоморфология хронической плацентарной гипертензии при гестозах. // Тез. докл. V Российского форума «Мать и дитя». – Москва. – 2003. - С.120-121.
46. Kudryashova A.V., Sotnikova N.Yu., Panova I.A., Filinov A.G., Filinova N.Yu. Immunologic markers of intrauterine growth retardation in the third trimester of pregnancy complicated by gestosis // Environment and Human Health: The complete Works of International Ecologic Forum, June 29 – July 2, 2003, St.Petersburg, Russia / Editor in chief G.A. Sofronov. – SPb.: Speclit, 2003. – P.398 – 399.
47. Перетятко Л.П., Кулида Л.В., Панова И.А., Балашова М.О., Шарыгин С.А. Новые звенья патогенеза гестоза. New aspects of pathogenesis of the gestoses // International Ecologic Forum. Saint-Petersburg. - 2003. - P.27-29.
48. Panova I.A., Ztarkova R.Kh., Sotnikova N.Yu., Kudryashova A.V., Kroshkina N.V. The peculiarities of immunologic parameters of women with gestosis in dependense of perinatal pathology // Environment and Human Health: The complete Works of International Ecologic Forum, June 29 – July 2, 2003, St.Petersburg, Russia / Editor in chief G.A. Sofronov. – SPb.: Speclit, 2003. – P. 422–423.
49. Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Скрипкина И.Ю., Панова И.А., Кудряшова А.В. Особенности дифференцировки Т-хелперов и продукции ИЛ-12 при гестозе. // Тез. докл. 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. – Москва. - 2004. - С.26-28.
50. Борзова Н.Ю., Скрипкина И.Ю., Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В. Роль иммунологических нарушений в патогенезе развития гестоза. // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. - 2004. - №1. - С.45-46.

51. Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Манис С.С. Особенности внутриклеточного синтеза цитокинов макрофагами децидуальной оболочки плаценты при физиологической беременности, гестозе и синдроме задержки внутриутробного развития плода. // Ж-л: «Медицинская иммунология». - 2004. - Т.6. - № 3-5. - С.381.
52. Крошкина Н.В., Сотникова Н.Ю., Скрипкина И.Ю., Борзова Н.Ю., Панова И.А. Особенности иммунного ответа беременных на ранних сроках гестации с впоследствии развившемся гестозом. // Ж-л: «Медицинская иммунология». - 2004. - Т.6. - № 3-5. - С.381.
53. Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Кудряшова А.В., Крошкина Н.В. Характеристика иммунного ответа при гестозе. // Тезисы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. - Москва. - 2004. - С.182-183.
54. Посисеева Л.В., Талаев А.М., Панова И.А., Талаева Е.М. Реографические критерии прогнозирования гестоза у беременных с хроническим пиелонефритом. // Ж-л: «Российский вестник акушера-гинеколога». - 2004. - № 4. - С.4-5.
55. Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Кудряшова А.В., Кулида Л.В., Борзова Н.Ю., Манис С.С. Взаимосвязь параметров активации фагоцитов в периферической крови и децидуальной оболочке с морфологическими изменениями в плаценте при беременности, осложненной гестозом. // Тез. докладов VI Российского форума «Мать и дитя». - Москва. - 2004. - С.154-155.
56. Панова И.А., Посисеева Л.В., Кулида Л.В., Перетятко Л.П., Шарыгин С.А. Клинико-морфологическая характеристика элементов функциональной системы «мать-плацента-плод» при различных степенях тяжести гестоза // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. - 2004. - №4. - С.43-44.
57. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Анциферова Ю.С., Панова И.А., Крошкина Н.В. Системные и локальные механизмы регуляции иммунного ответа при неосложненной беременности. // Russian Journal of Immunology. - 2004. - Vol. 9, suppl.1. - С.323.
58. Серкина Е.В., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Панова И.А. Инфекционный фон и степень тяжести гестоза. // Ж-л: «Фундаментальные исследования». - 2004. - №1. - С.84.
59. Серкина Е.В., Панова И.А., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Царькова Р.Х., Кудряшова А.В. Фенотип лимфоцитов децидуальной оболочки плацент от женщин, перенесших гестоз и родивших детей с перинатальной патологией. // Ж-л: «Медицинская иммунология». - 2004. - Т.6. - № 3-5. - С.389-390.
60. Серкина Е.В., Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Кудряшова А.В. Особенности иммунного ответа в интерфазе мать-плод при гестозе. // Тез. докл. VI Российского форума «Мать и дитя». - Москва. - 2004. - С.199.

61. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Панова И.А., Борзова Н.Ю., Крошкина Н.В., Астраух Н.В., Скрипкина И.Ю., Филинова Н.Ю., Филинов А.Г. Особенности дифференцировки Т-хелперов при синдроме задержки развития плода и гестозе.// Нижегородский медицинский журнал. – 2004.- №4.- С.160-162.
62. Панова И.А., Посисеева Л.В., Царькова Р.Х., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Способ прогнозирования инфекционных заболеваний новорожденных. Патент № 2237897 от 10.10.04.//Бюллетень «Изобретения. Полезные модели».- 2004. –№28.-С.408.
63. Кулида Л.В., Панова И.А., Перетятко Л.П. Роль плацентарных факторов в формировании перинатальной патологии при различных степенях тяжести гестоза.// Ж-л «Архив патологии». -2005. - № 1. - С.17-21.
64. Лукина Н.С., Кудряшова А.В., Панова И., Сотникова Н.Ю. Дифференцированный анализ содержания IFN α и IFN γ в сыворотке крови женщин с различным характером течения и исхода беременности.//Ж-л: «Медицинская иммунология». – 2005. – Т.7.- № 2-3. - С.309-310.
65. Мамалыга И.Н., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Коряковская Н.Г. Фенотип лимфоцитов с цитотоксической активностью у беременных женщин с гестозом и возможности цитокинотерапии.//Ж-л: «Медицинская иммунология». – 2005. - Т.7, № 2-3. - С.310-311.
66. Манис С.С., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Панова И.А. Особенности внутриклеточного содержания интерлейкина-1 β на системном и локальном уровнях у женщин с гестозом.// В сб. науч. трудов «Современные проблемы материнства и детства». – Иваново, 2005. - С. 215-219.
67. Панова И.А., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю., Крошкина Н.В. Особенности иммунного статуса женщин в первом триместре беременности в зависимости от характера дальнейшего течения беременности и новые критерии прогнозирования гестоза.//Russian Journal of Immunology.- Vol.9.- Sup.2.- 2005.- P.61-67.
68. Панова И.А., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю., Скрипкина И.Ю., Кудряшова А.В. Особенности продукции у женщин ИЛ-12 в зависимости от характера течения беременности.//Russian Journal of Immunology.- Vol.9.- Sup.2.- 2005.- P.174.
69. Панова И.А., Серкина Е.В., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В. Характеристика локального иммунного ответа у женщин с гестозом, родивших детей с перинатальными поражениями ЦНС гипоксически-ишемического генеза.// Russian Journal of Immunology.- Vol.9.- Sup.2.- 2005.- P.179.
70. Панова И.А., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Царькова Р.Х., Перетятко Л.П., Кулида Л.В., Крошкина Н.В. Особенности иммунного ответа на системном и локальном уровнях у женщин с гестозом и хламидийно-вирусной инфекцией.// В сб. науч. трудов «Современные проблемы материнства и детства». - Иваново. - 2005.- С.220-232.

71. Панова И.А., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Скрипкина И.Ю., Кудряшова А.В. Участие различных субпопуляций Т-хелперов и естественных киллеров в механизме развития гестоза.// В сб. науч. трудов «Современные проблемы материнства и детства». - Иваново. - 2005.- С.232-244.
72. Перетятко Л.П., Кулида Л.В., Веденева М.В., Шарыгин С.А., Панова И.А. Адаптивные и компенсаторные процессы в последах при гестозе.// В сб. науч. трудов «Современные проблемы материнства и детства». - Иваново. - 2005.- С. 77-85.
73. Перетятко Л.П., Панова И.А., Кулида Л.В., Шарыгин С.А. Структурные изменения внеплацентарных оболочек последа при различных степенях тяжести гестоза.// В сб. науч. трудов «Современные проблемы материнства и детства». - Иваново. - 2005.- С.85-92.
74. Перетятко Л.П., Панова И.А., Кулида Л.В., Шарыгин С.А., Веденева М.В. Ультраструктура процессов адаптации и компенсации в плаценте при различных степенях тяжести гестоза.// Тез. докл. VII Российского форума «Мать и дитя».- Москва. - 2005.- С.197-198.
75. Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Терентьев А.А., Кудряшова А.В., Панова И.А., Веденева М.В. Модуляция экспрессии маркеров апоптоза лимфоцитов децидуальной оболочки специфической последовательностью альфа-фетопротеина человека (АФП14-20) при акушерской и перинатальной патологии.// Russian Journal of Immunology.- 2005.- Vol.9.- Sup.2. - P.90-92.
76. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Панова И.А., Борзова Н.Ю., Крошкина Н.В., Астраух Н.В., Скрипкина И.Ю., Филинова Н.Ю., Филинов А.Г. Особенности гуморального иммунитета и дифференцировки Т-хелперов при гестозе и синдроме задержки развития плода.// Russian Journal of Immunology.- 2005.- Vol.9.- Sup.2.- P.167-168.
77. Серкина Е.В., Панова И.А., Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю. Особенности иммунного реагирования новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС гипоксически-ишемического генеза при осложненном течении беременности у матери.// Ж-л: «Медицинская иммунология». – 2005.- Т.7, № 2-3.- С.190.
78. Серкина Е.В., Сотникова И.А., Панова И.А., Кудряшова А.В. Состояние локального иммунитета децидуальной оболочки плацент у женщин с гестозом, родивших детей с перинатальными поражениями ЦНС.// Материалы 10 Поволжской научно-практической конференции «Современные пути решения актуальных проблем акушерства и гинекологии». - Саратов, 2005. - С.215-216.
79. Серкина Е.В., Панова И.А., Кудряшова А.В. Влияние гестоза у матери на состояние иммунной системы новорожденного.// Тез. докл. VII Российского форума «Мать и дитя».- 2005. -Москва. - С.591-592.
80. Серкина Е.В., Панова И.А., Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю. Особенности иммунного реагирования в интерфазе мать-плод у женщин с гестозом, родивших детей с перинатальными поражениями ЦНС разной

- степени тяжести.// Сб. науч. трудов «Современные проблемы материнства и детства». – Иваново - 2005.- С.244-251.
- 81.Посисеева Л.В., Талаев А.М., Панова И.А., Талаева Е.М. Прогнозирование развития гестоза у беременных женщин с хроническим пиелонефритом.// Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2005. - №3. - С. 7-8.
- 82.Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В., Посисеева Л.В., Панова И.А., Малышкина А.И., Фетисова И.С. Иммунологическая загадка беременности.// Монография. – Иваново. - Издательство МИК. – 2005. – 272с.
- 83.Борзова Н.Ю., Панова А.И., Скрипкина И.Ю., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В. Способ прогнозирования гестоза легкой степени тяжести с ранних сроков беременности. Патент № 2265221 от 27.11.05.// Бюллетень «Изобретения. Полезные модели».- 2005.-№33.- Ч.1.-С.241.
- 84.Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Пелевина М.И., Кудряшова А.В., Панова И.А. Способ прогнозирования гестоза у женщин с угрозой невынашивания беременности инфекционного генеза. Патент № 2246255 от 20.02.05.// Бюллетень «Изобретения. Полезные модели».-2005. - №5.- Ч.3. –С.433.
- 85.Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Царькова Р.Х., Крошкина Н.В. Особенности локального иммунного ответа у женщин с гестозом и хламидийно-вирусной инфекцией.//В сб.: «Перинатальные инфекции: лечить или нет?». - Ростов-на-Дону. - 2006. - С.41-42.
- 86.Панова И.А., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В. Способ раннего прогнозирования гестоза. Патент №2271541 от 10.03.06.// Бюллетень «Изобретения. Полезные модели».- 2006.-№7. – Ч.2.-С.630.
-
1. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Анциферова Ю.С., Крошкина Н.В., Букина Е.А., Филинов А.Г., Шмакова И.Е., Панова И.А. Раннее прогнозирование невынашивания беременности и гестоза на основании определения иммунного статуса.// Методические рекомендации МЗ РФ №98/187. - Иваново, 1998. – 10с.
2. Посисеева Л.В., Панова И.А., Борзова Н.Ю., Фадеева Е.Г., Сидоров А.И., Бабакова Л.А., Баженова М.Ю. Комплекс прогностических и профилактических мероприятий у беременных женщин группы риска на развитие гестоза.// Методические рекомендации МЗ РФ. - Иваново, 1999. – 10с.
3. Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Кудряшова А.В., Филинов А.Г., Анциферова Ю.С., Крошкина Н.В., Панова И.А., Букина Е.А. Особенности функционального состояния иммунной системы у женщин с угрозой невынашивания плода и поздним гестозом.// Информационное письмо. - Иваново, 1996.- 6с.
4. Посисеева Л.В., Борзова Н.Ю., Панова И.А., Баранов Ш.Б., Полякова В.К. Использование метода термопультации в лечении легких форм гестоза.// Пособие для врачей. - Иваново, 2002.- 20с.