

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ВЛИЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ДЕПОЗИТОВ НА ПЛАЦЕНТАРНЫЙ БАРЬЕР

© Е. А. Шаповалова<sup>1</sup>, Л. Б. Зубжицкая<sup>1</sup>, О. В. Лаврова<sup>2</sup>, О. Н. Аржанова<sup>1</sup>, Ю. Р. Дымарская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова

■ Целью исследования было изучение особенностей течения беременности при бронхиальной астме (БА) и влиянии иммунологических депозитов на плацентарный барьер. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что основными осложнениями беременности у женщин с бронхиальной астмой является угроза прерывания беременности, гестоз и плацентарная недостаточность. Профилактика, своевременное выявление этих осложнений, совместное ведение пациенток акушером и пульмонологом позволяют женщинам практически во всех случаях родить доношенных здоровых детей. Наибольшее число иммунных депозитов, фиксированных в плаценте и повреждающих структуры плацентарного барьера (эндотелий сосудов и мембраны синцитиотрофобласта), обнаруживается у женщин со средним и тяжелым течением БА. Их отложение сопровождается морфологическими признаками иммунного воспаления, нарушением иммунного гомеостаза в структурах плацентарного барьера. Наличие патогенных иммунных комплексов в плаценте, а также обнаружение антиген-презентирующих клеток в местах иммунного воспаления у женщин с БА приводит к развитию иммунопатологического процесса и плацентарной недостаточности, что неблагоприятно сказывается на течении беременности, родов и может быть прогностическим фактором развития аллергических заболеваний у ребенка.

■ **Ключевые слова:** бронхиальная астма; беременность; патогенные иммунные комплексы; плацентарный барьер; иммунное воспаление.

## FEATURES OF A COURSE OF PREGNANCY AT BRONCHIAL ASTHMA AND INFLUENCE OF IMMUNOLOGICAL DEPOSITS ON A PLACENTARY BARRIER

© E. A. Shapovalova<sup>1</sup>, L. B. Zubzhitskaya<sup>1</sup>, O. V. Lavrova<sup>2</sup>, O. N. Arzhanova<sup>1</sup>, Yu. R. Dymarskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>I. P. Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia

■ Studying of features of a course of pregnancy at the bronchial asthma (BA) and influence of immunological deposits on a placental barrier was a research objective. Results of this research testify that the main complications of pregnancy at women with bronchial asthma is pregnancy interruption threat, gestosis and placental insufficiency. Prevention, timely identification of these complications, joint maintaining patients by the obstetrician and pulmonologist allow women practically in all cases to give birth to the full-term healthy children. The greatest number of the immune deposits fixed in a placenta and damaging structures of a placental barrier (endoteliya of vessels and a membrane of a syncytiotrophoblast) is found in women with an average and a heavy current BA. Their adjournment is followed by morphological features of an immune inflammation, violation of an immune homeostasis in structures of a placental barrier. Existence of pathogenic immune complexes in a placenta, and also detection with BA leads an antigen-presenting cells of cages in places of an immune inflammation at women to development of immunopathological process and placental insufficiency that adversely affects the course of pregnancy, childbirth and can be a predictive factor of development of allergic diseases in the child.

■ **Key words:** bronchial asthma; pregnancy; pathogenic immune complexes; placental barrier; immune inflammation.

В последнее десятилетие отмечен вызывающий тревогу рост числа больных различными аллергическими заболеваниями, среди которых первое место занимает бронхиальная астма (БА) [1, 4, 15].

Женщины, страдающие БА, имеют большую вероятность рождения детей с низкой массой тела, неврологическими расстройствами, асфиксией, врожденными пороками развития. Наибольшая доля рождения детей с малой массой тела наблюдается у женщин, страдающих стероидозависимой БА [12]. Кроме того, взаимодействие плода

с антигенами матери в плаценте больной женщины с БА предположительно может влиять на формирование аллергической реактивности ребенка [3]. Риск развития аллергических заболеваний, в том числе БА, у ребенка с наследственной предрасположенностью к БА составляет 45–58%. Такие дети чаще страдают респираторно-вирусными заболеваниями, бронхитами, пневмониями.

Бронхиальная астма не является противопоказанием к беременности, однако плохо контролируемое течение астмы в этот период, применение медикаментов, оказывающих отрицательное воз-

действие на развивающийся плод, несоблюдение необходимых мероприятий во время беременности оказывают отрицательное влияние на здоровье как матери, так и будущего ребенка. [2]

Беременные с БА подвержены высокому риску развития токсикоза раннего срока (37%), гестоза (43%), угрозе прерывания беременности (26%), плацентарной недостаточности (29%), преждевременных родов (19%) [5, 14]. Акушерские осложнения, как правило, встречаются при тяжелом неконтролируемом течении заболевания [7, 8]. Основным фактором, который может оказывать влияние на снижение вероятности развития осложнений беременности, является достижение медикаментозного контроля БА.

Естественным защитным барьером для будущего ребенка, обеспечивающим условия для физиологического течения беременности и нормального развития плода, является плацента. Исследования последних лет показали, что воздействие внешних факторов и микробных агентов в период беременности оказывает большее влияние на становление аллергии у потомства, чем в период лактации, что позволяет считать плаценту основным путем пренатальной передачи цитокинов от матери к плоду [12, 13, 16].

Изучение плаценты у больных с БА представляет особый интерес, поскольку, с одной стороны, плацента является иммунокомпетентным органом, а с другой — органом-мишенью, в котором реализуются иммунные изменения, происходящие в системе «мать–плацента–плод».

## Материалы и методы

Обследованы 473 беременные женщины: из них с БА легкого течения (БАЛТ) — 196 (I группа); с БА средней тяжести течения (БАСТ) — 132 (II группа); с БА тяжелого течения (БАТТ) — 45 (III группа). У всех беременных БА имела аллергическую природу. Контрольную группу составили 100 беременных с физиологическим течением беременности и родов без признаков аллергических и легочных заболеваний. Средний возраст обследованных пациенток составил  $24,45 \pm 2,3$  года.

Пациентки наблюдались совместно: пульмонологом Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. акад. И. П. Павлова, акушерами-гинекологами ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» и клиницистами акушерства и гинекологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Беременные находились под регулярным клиническим наблюдением, им проводились ультразвуковое обследование в каждом триместре,

доплерометрия фетоплацентарного комплекса, кардиотокография, исследование системы гемостаза. В 11–13 недель в сыворотке крови определялось содержание  $\beta$ -хорионического гонадотропина и PAPP, в 28–32 недели — содержание общей и плацентарной щелочных фосфатаз. В каждом триместре беременности осуществлялся комплекс специальных обследований, лечебных и профилактических мероприятий. Все роды проведены в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта».

Для получения полутонких срезов материал заливали в аралдит. Срезы изготавливали на ультратоме (ЛКВ, Швеция), окрашивали толуидиновым синим, анализировали в микроскопе Eclipse E400 (Nikon, Япония) и фотографировали с помощью фотокамеры DXM 1200 (Nikon, Япония).

При изучении плаценты использован иммуногистохимический анализ для выявления экспрессии следующих молекул: CD35 — маркер компонентов комплемента, наличие которых может свидетельствовать об активации патогенного эффекта комплемента, приводящего к серии быстрых патологических реакций, определяемых как иммунологическое воспаление и некроз; CD57, присутствующий на поверхности натуральных киллеров, популяции CD4- и CD8-клеток. Количество CD57-положительных клеток увеличивается в случае нарушения баланса CD4/CD8 и активации провоспалительных цитокинов, что описано при таких заболеваниях, как СПИД, аутоиммунные заболевания, вирусные инфекции; CD31 — PECAM-1, маркер эндотелия, показатель васкуляризации ткани; CD83 — маркер зрелых дендритных клеток.

Имуногистохимический анализ плаценты проводили на криостатных срезах толщиной 5 мкм с использованием первичных моноклональных мышиных антител к CD35, CD57, CD31 и CD83 (все реактивы — фирмы Novocastra, Великобритания) в разведении 1:40–1:80, 1:50, 1:20–1:40, 1:20–1:40 соответственно. В качестве вторичных антител использовали биотинилированные антимышинные иммуноглобулины.

Для визуализации окрасок использовали комплекс авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-Kit) с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реактивы — фирмы Dako Citamtion, Дания). Для определения доли площади (%) и оптической плотности (отн. ед.) использовали систему компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящую из микроскопа Eclipse E400 (Nikon, Япония), цифровой камеры DXM 1200 (Nikon, Япония), персонального компьютера на базе Intel Pentium4, программного обеспечения AC-1, версия 2.12 и «Морфология 5.0» (Videotest, Россия).

Таблица 1

## Оценка новорожденных по шкале Апгар

	Апгар 1'	Апгар 5'
БАЛТ (I)	7,8±0,12	8,5±0,21
БАСТ (II)	7,88±0,16	8,2±0,12
БАТТ (III)	7,41±0,1	7,75±0,14
Контроль (IV)	8,02±0,18	8,69±0,18
Значимость различий между группами	I–III, p<0,05	I–III, p<0,01
	II–III, p<0,05	II–III, p<0,05
	III–IV, p<0,01	III–IV, p<0,01

БАЛТ — бронхиальная астма легкого течения; БАСТ — бронхиальная астма средней степени тяжести течения; БАТТ — бронхиальная астма тяжелого течения

Исследовали криостатные срезы, обработанные с использованием метода прямой и непрямой иммунофлюоресценции, с применением специфических сывороток к провоспалительным цитокинам ИЛ-4, ИЛ-6, С3-фракции компонента человека, фибриногена (ICN, США), а также моноклональных антител к IgA, IgM, IgG (титр 1:10, меченных флюоресцеинизотиоцианатом «Протеиновый контур», Россия). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе Axiolar Plus HBO 50/AC (Zeiss, Германия) и фотографировали с помощью фотокамеры DXM 1200 (Nikon, Япония). В полученных снимках с помощью компьютерной программы Video-Test-Master («Видеотест», Россия) оценивали интенсивность люминесцентного свечения в условных единицах, интенсивность свечения считали значительно выраженной при более чем 30 усл. ед. (максимальная степень свечения 320 усл. ед.). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программ Statistica 7.0.

## Результаты исследования

Анализ течения беременности у обследованных пациенток с БА показал, что наиболее часто встречался гестоз: в I группе он отмечен у 74%, во II группе — у 51,5%, в III группе — у 41,5% пациенток. Во всех группах преимущественно был гестоз легкой степени (42%), гестоз средней степени тяжести выявлен у 34,9% пациенток, тяжелый гестоз у 23,1% беременных с БА.

Хроническая плацентарная недостаточность была выявлена в 30,2% случаев. Диагноз хронической плацентарной недостаточности устанавливали на основании оценки показателей доплерометрии кровотока в сосудах системы

«мать–плацента–плод» в III триместре беременности, кардиомониторинга за состоянием плода при беременности и в родах, наличия мекония в околоплодных водах. При легком течении БА плацентарная недостаточность была диагностирована у 32,4% пациенток, при средне-тяжелом — у 21,4%, при тяжелом у 46,2%, в контрольной группе — у 10,1%. Острая гипоксия плода, потребовавшая экстренного родоразрешения, наблюдалась в 10% случаев.

57,5% из всех обследованных женщин были родоразрешены через естественные родовые пути. Частота родоразрешения путем кесарева сечения оказалась наибольшей в III группе (50%), несколько ниже во II группе (45,4%), наименьшее число кесаревых сечений было выполнено пациенткам I группы (37,7%).

Средняя масса новорожденных в группе беременных с БА составила  $3467 \pm 267$  г, в контрольной группе —  $3340 \pm 205$  г.

Оценка новорожденных по шкале Апгар различалась между группами: так, на 1-й и 5-й минуте жизни она оказывалась значимо ниже у беременных с тяжелым течением БА, чем в группах БАЛТ и БАСТ (табл. 1).

После родоразрешения пациенток с БА брали образцы в центральных и краевых отделах материнской и плодной частей плаценты. Были изучены 183 образца плаценты женщин с БА: 59 пациенток — с БАЛТ, 60 — с БАСТ и 49 — с БАТТ и для сравнения 23 образца плаценты женщин из контрольной группы. Необходимо отметить, что описанные выше клинические критерии (осложнения беременности, родов, показатели состояния новорожденных) в отобранной группе больных с БА были близкими к таковым для общей популяции обследованных нами пациенток.

Таблица 2

Характеристики структур, экспрессирующих CD31, CD35, CD57 и CD83 в плаценте женщин в норме и при бронхиальной астме различной тяжести течения

Группы обследованных	CD31		CD35		CD57		CD83	
	S <sup>1</sup> , %	Опт. плотность, отн. ед.	S <sup>2</sup> , %	Опт. плотность, отн. ед.	S <sup>3</sup> , %	Опт. плотность, отн. ед.	S <sup>4</sup> , %	Опт. плотность, отн. ед.
Контрольная	0,14±0,08	0,110±0,020	5,90±2,2	0,40±0,12	4,3±1,6	0,08±0,04	0,20±0,12	0,050±0,20
БАЛТ (I)	0,16±0,10	0,120±0,020	7±3	0,37±0,14	4,58±1,9	0,10±0,05	0,26±0,26	0,03±0,11
БАСТ (II)	1,0±0,3	0,29±0,09	10±9	0,110±0,020	9±4	0,27±0,20	3,2±1,9	0,27±0,16
БАТТ (III)	2,1±0,6*,#	0,29±0,10	37±11*,#	0,53±0,15	23±7*,#	0,35±0,16	12,0±4*,#	0,5±0,3

S — доля площади, занятой структурами, экспрессирующими соответствующие маркеры; \* — различия значимы по сравнению с контролем при p<0,01; # — различия значимы по сравнению с показателями в группе БАЛТ при p<0,01

В результате проведенного иммуногистохимического исследования плаценты женщин из контрольной группы маркеры CD31, CD35, CD57, CD83 обнаружены в небольшом числе наблюдений (табл. 2).

При иммунолюминесцентном анализе плаценты женщин контрольной группы обнаружено отсутствие ПИК, встречались только отдельные иммуноглобулины (IgA, IgG) без фиксации С3-фракции комплемента. Исследуемые цитокины (ИЛ-4, ИЛ-6) также не были обнаружены. При гистологическом исследовании отмечена хорошая сохранность всех структур плацентарного барьера, в частности мембран синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин хориона.

По результатам иммуногистохимического исследования плаценты женщин с БАЛТ по сравнению с плацентой женщин контрольной группы площадь, занимаемая структурами, экспрессирующими CD31, CD35, CD57, CD83, практически не различалась (табл. 2). В группе пациенток с БАЛТ частота обнаружения ПИК составила 41,7% в центральных отделах плаценты, 39,1% — на ее периферии. Остальные депозиты-

фибриноген, ИЛ-4, ИЛ-6, IgA, IgG были обнаружены в меньшем числе наблюдений. Отложение ПИК и других иммунных депозитов наблюдалось на мембранах синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин хориона. В большинстве случаев плацентарный барьер был сохранен. В некоторых наблюдениях в местах отложения ПИК в плаценте пациенток данной группы обнаружены очаговые повреждения мембран синцитиотрофобласта и базальных мембран эндотелия сосудов ворсин хориона.

В плаценте женщин с БАСТ (II группа) иммуногистохимическое исследование центральной и периферической частей плаценты показало большую площадь, которую занимают структуры, экспрессирующие CD31, CD35, CD57, CD83 (табл. 2), по сравнению с контрольной группой. В плаценте женщин этой группы обнаружено, что ПИК, С3-фракция комплемента и фибриноген выявлены в 70% случаев в центральной части плаценты и в 50% случаев на периферии; IgG обнаружен в 70% случаев как в центре, так и на периферии плаценты, IgA — в 65% случаев соответственно (рис. 1 а). При гистологическом исследовании пла-

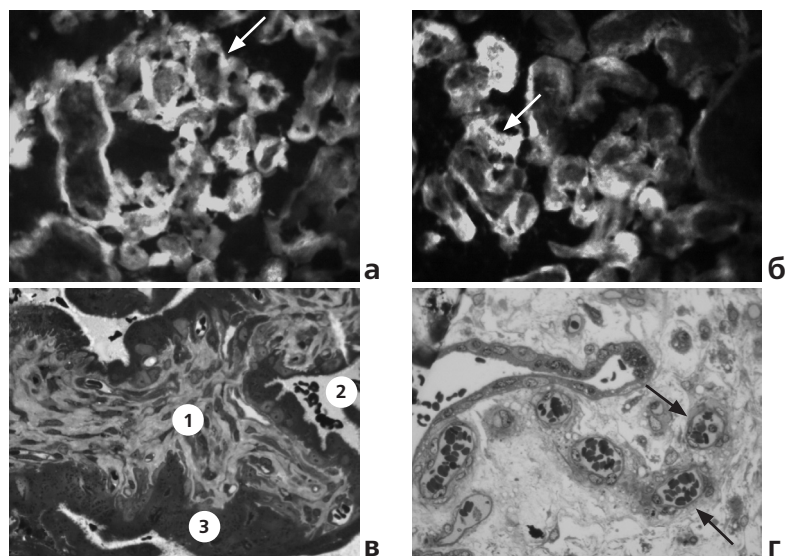


Рис. 1. Терминальные ворсины плодной поверхности центральной части плаценты женщин с бронхиальной астмой тяжелого течения и доношенным сроком родоразрешения (а-г). а — специфическое свечение С3-фракции комплемента (стрелки), интенсивность свечения: 280 отн. ед.; б — специфическое свечение ИЛ-4, интенсивность свечения: 280 отн. ед.; в — дистрофически измененная строма ворсины (1), разрушенный синцитиотрофобласт (2), массивное отложение фибриноида (3); г — гиперплазия, полнокровие сосудов ворсины (стрелки); а, б — метод прямой иммунофлюоресценции; в, г — полутонкие срезы. Окраска толуидиновым синим. Ув.: б — 200; в, г — 400

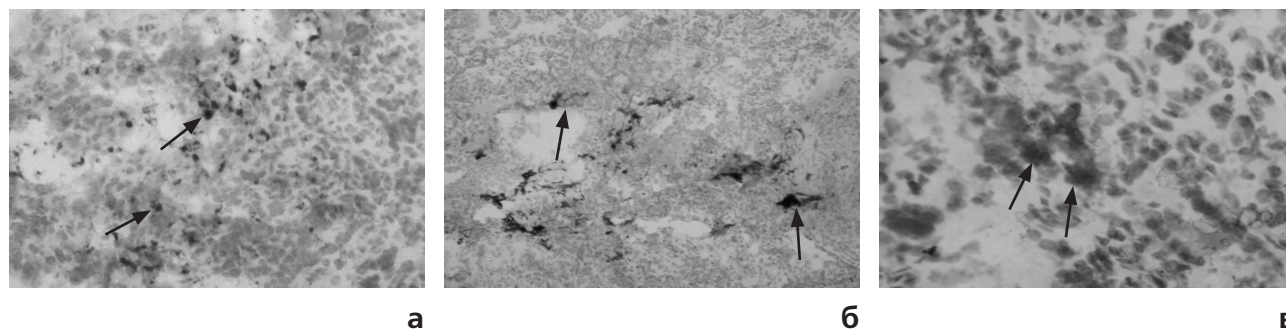


Рис. 2. Зрелые промежуточные ворсины плодной поверхности центральной части плаценты женщин с бронхиальной астмой тяжелого течения, доношенным сроком родоразрешения: а — экспрессия маркера васкуляризации — CD31 (стрелки); б — экспрессия маркера компонентов комплемента CD35 (стрелки); в — экспрессия маркера зрелых дендритных клеток CD83 (стрелки). Авидин-биотиновый иммунопероксидазный метод. Ув. 200

центры этой группы обнаружены циркуляторные нарушения в мелких терминальных ворсинах хориона, дистрофия стромы и эпителия ворсин, избыточное отложение фибриноида.

Наиболее выраженные изменения в плаценте были обнаружены у пациенток с БАТТ. Иммуногистохимическое исследование показало наибольшую площадь, занимаемую структурами, экспрессирующими CD31, CD35, CD83 (рис. 2 а, б, в) по сравнению с теми же показателями в плаценте женщин из контрольной, I и II групп.

Исследование плаценты пациенток III группы показало, что у них частота обнаружения ПИК была наибольшей — в 100% наблюдений как в центральной части плаценты, так и на ее периферии. Во всех образцах плаценты пациенток этой группы были также обнаружены фибриноген, IgA, IgG, противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-6 (100%) как в центральной части плаценты, так и на ее периферии (рис. 1 б). Иммунные депозиты были обнаружены на мембранах синцитиотрофобласта и базальной мембране эндотелия сосудов ворсин хориона. В местах отложения иммунных комплексов, ИЛ-4 и ИЛ-6 наблюдались дистрофические процессы, во многих ворсинах — разрушение синцитиотрофобласта, массивное отложение фибриноида (рис. 1 в); признаки циркуляторных нарушений — наличие кровоизлияний, тромбов и очаги некроза. При этом в ворсинах хориона имелись ишемические инфаркты различной давности, фиброзирование стромы, отмечены также утолщение стенок сосудов, разрыхление и утолщение базальной мембраны эндотелия. В мелких терминальных ворсинах наблюдались ангиоматоз, а также полнокровие и расширение капиллярной сети ворсин хориона (рис. 1 г). В материнской части плаценты были обнаружены кровоизлияния, тромбоз сосудов, в лакунах между ворсинами — обширное отложение фибриноида.

Во всех группах с наименьшей частотой выявлялся IgM. Во всех образцах плаценты женщин с БА в местах отложения ПИК выявлены противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-6, причем ИЛ-4 наблюдался во всех группах с максимальной частотой (60–80%). При БАТТ частота его обнаружения составила от 80 до 100%, ИЛ-6 в этой же группе — от 20 до 60%.

Кроме того, нами была выявлена прямая корреляционная связь между частотой обнаружения ПИК в плаценте и степенью экспрессии CD31, CD35, CD57, CD83 у больных с БА. ПИК был обнаружен у всех пациенток, страдающих БА. Отмечено, что площадь и относительная плотность экспрессии CD31, CD35, CD57, CD83 положительно коррелировали с тяжестью БА. Также нами установлена прямая корреляционная связь ( $R=0,6$ ;  $p<0,05$ ) между наличием CD31, CD35, CD57, CD83 и выраженностью воспалительных изменений в плаценте.

### Обсуждение полученных данных

Исходя из представленных данных, иммунологические изменения в плаценте нарастают соответственно усугублению тяжести течения бронхиальной астмы. Сравнение результатов гистологического исследования и иммунолюминесцентного анализа плаценты женщин с БА и контрольной группы показало, что изменения плаценты — дистрофия стромы ворсин, разрушение синцитиотрофобласта, избыточное отложение фибриноида, циркуляторные нарушения с наличием кровоизлияний, тромбов — наблюдаются преимущественно в области отложения иммунных комплексов. Результаты проведенного исследования указывают на то, что иммунопатологические процессы, развивающиеся в плаценте при отложении иммунных комплексов, сорбирующих комплекс и фиксированных на мембранных структурах плацентарного барьера, приводят к повреждению эндотелия сосудов ворсин хориона, капилляров,

мембраны синцитиотрофобласта. При физиологическом течении беременности таких изменений в структуре плаценты не обнаруживается. Иммуноморфологическое исследование плаценты свидетельствует о том, что наибольшее число иммунных депозитов, фиксированных в плаценте, обнаруживается у женщин со среднетяжелым и тяжелым течением БА. Отложение ПИК, ИЛ-4, стимулирующего IgE-опосредованный иммунный ответ и ИЛ-6 (провоспалительного цитокина, усиливающего мобилизацию и дифференцировку эозинофилов) [9] сопровождается, а возможно и вызывает утолщение стенки сосудов ворсин хориона с облитерацией их просвета, гиперплазию капилляров в плаценте и полнокровие сосудов. Таким образом изменение иммунологического равновесия в плаценте больных с выраженным течением аллергического заболевания может приводить к плацентарной недостаточности, морфологическое подтверждение которой было получено у 58,4% пациенток с БА, в то время как клинически это осложнение беременности было диагностировано лишь в 30,3% случаев ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты согласуются с литературными данными о передаче резистентности к аллергическим заболеваниям при стимуляции аллергенами в период беременности и влиянии их на течение беременности и состояние плаценты [6, 10, 14].

Таким образом, иммунное воспаление в структурах плацентарного барьера у женщин с БА не только показывает наличие генерализованного аллергического процесса, но и может быть прогностическим фактором развития аллергического заболевания у ребенка [12, 13].

Статья представлена Э.К. Айламазяном,  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,  
Санкт-Петербург

## Литература

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
2. Галиева Э.И. Комплексная оценка состояния здоровья детей от матерей, страдающих бронхиальной астмой. Автореф. дис... канд. мед. наук. Пермь; 2008.
3. Зубицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Семенов В.В. Иммуноморфологическое состояние плаценты при акушерской патологии. СПб.: Норд Медиздат; 2005.
4. Лаврова О.В. Клинико-диагностические и организационные подходы к ведению беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой, как основа первичной профилактики аллергических заболеваний их детей. Автореф. дис... д-ра. мед. наук. СПб; 2009.
5. Судакова Н.М. Морфофункциональная характеристика плаценты у беременных с хроническим пиелонефритом

и урогенитальным хламидиозом. Архив патологии. 2004; 66 (5): 21–3.

6. Фассахов Р.С. Лечение бронхиальной астмы у беременных. Аллергология. 1998; 1: 32–6.
7. Федосеев Г.Б. ред. Бронхиальная астма. СПб.: МИА; 1996.
8. Федосеев Г.Б. ред. Некоторые особенности ведения больных бронхиальной астмой во время беременности и профилактика этого заболевания у родившихся детей. Пособие для врачей. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 2006.
9. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология. 1997; 5: 7–14.
10. Amu S., Hahn-Zoric M., Malik A. et al. Cytokines in the placenta of Pakistani newborns with and without intrauterine growth retardation. *Pediatr. Res.* 2006; 59 (2): 254–8.
11. Buist S. et al. Respiratory diseases in women. N. Y.; 2003.
12. EgeM. J., Bieli C., Frei R. et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (4): 817–23.
13. Luskin A. T. An overview of the recommendations of the Working Group on Asthma and Pregnancy. National Asthma Education and Prevention Program. *Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (2, pt. 2): 350–3.
14. Matson A.P., Zhu L., Lingenheld E.G. et al. Maternal Transmission of Resistance to Development of Allergic Airway Disease. *J. Immunol.* 2007; 179 (2): 1282–91.
15. Murphy V.E., Gibson P.G., Smith R. et al. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (4): 731–50.
16. Vambergue A., Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J. Diabetes.* 2011; 2 (11): 196–203.

## References

1. Ajlamazjan Je.K., Mozgovaja E.V. Gestoz: teorija i praktika [Preeclampsia: Theory and Practice]. M.: MEDpress-inform; 2008. (in Russian).
2. Galieva Je.I. Kompleksnaja ocenka sostojanija zdorov'ja detej ot materej stradajushhih bronhial'noj astmoj [Comprehensive assessment of the health status of children of mothers with asthma]. *Avtoref. dis... kand.med.nauk. Perm'*; 2008. (in Russian).
3. Zubhickaja L. B., Kosheleva N. G., Semenov V. V. Immunomorfologicheskoe sostojanie placenty pri akusherskoj patologii [Immunomorphological condition of the placenta during obstetric pathology]. SPb.: Nord Medizdat; 2005. (in Russian).
4. Lavrova O.V. Kliniko-diagnosticheskie i organizacionnye podhody k vedeniju beremennyh zhenshhin, stradajushhih bronhial'noj astmoj, kak osnova pervichnoj profilaktiki allergicheskix zabojevanij ih detej [Clinical diagnostic and organizational approaches to the management of pregnant women with asthma, as the basis for the primary prevention of allergic diseases of children]. *Avtoref. dis... d-ra. med. nauk. SPb;* 2009. (in Russian).

5. Sudakova N. M. Morfofunkcional'naja harakteristika placenty u beremennyh s hronicheskim pielonefritom i urogenital'nym hlamidiozom [Morpho-functional characteristics of the placenta in pregnant women with chronic pyelonephritis and urogenital chlamydiosis]. *Arhiv patologii*. 2004; 66 (5): 21–3. (in Russian).
6. Fassahov R. S. Lechenie bronhial'noj astmy u beremennyh [Treatment of asthma in pregnant women]. *Allergologija*. 1998; 1: 32–6. (in Russian).
7. Fedoseev G. B. red. Bronhial'naja astma [Bronchial asthma]. SPb.: MIA; 1996. (in Russian).
8. Fedoseev G. B. red. Nekotorye osobennosti vedenija bol'nyh bronhial'noj astmoj vo vremja beremennosti i profilaktika jetogo zabolevanija u rodivshijsja detej [Some features of the management of patients with bronchial asthma during pregnancy and prevention of the disease in children born]. *Posobie dlja vrachej*. SPb.: Izd-vo SPbGMU; 2006. (in Russian).
9. Jarilin A. A. Sistema citokinov i principy ejo funkcionirovanija v norme i pri patologii [The system of cytokines and principles of its functioning in normal and pathological conditions]. *Immunologija*. 1997; 5: 7–14. (in Russian).
10. Amu S., Hahn-Zoric M., Malik A. et al. Cytokines in the placenta of Pakistani newborns with and without intrauterine growth retardation. *Pediatr. Res*. 2006; 59 (2): 254–8.
11. Buist S. et al. *Respiratory diseases in women*. N.Y.; 2003.
12. Ege M. J., Bieli C., Frei R. et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (4): 817–23.
13. Luskin A. T. An overview of the recommendations of the Working Group on Asthma and Pregnancy. National Asthma Education and Prevention Program. *Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (2, pt. 2): 350–3.
14. Matson A. P., Zhu L., Lingenheld E. G. et al. Maternal Transmission of Resistance to Development of Allergic Airway Disease. *J. Immunol.* 2007; 179 (2): 1282–91.
15. Murphy V. E., Gibson P. G., Smith R. et al. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (4): 731–50.
16. Vambergue A., Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J. Diabetes*. 2011; 2 (11): 196–203.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Шаповалова Елена Андреевна* — к. м. н., старший научный сотрудник отделения патологии беременности. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** e.shapovalova@mail.ru.

*Зубжницкая Людмила Борисовна* — д. б. н., старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** lzubzhitskaya40@mail.ru.

*Лаврова Ольга Вольдемаровна* — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных механизмов заболеваний легких НИИ пульмонологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. **E-mail:** loverova@bk.ru.

*Аржанова Ольга Николаевна* — д. м. н., профессор, руководитель 1 отделения патологии беременности. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** arjanova\_olga@mail.ru.

*Дымарская Юлия Романовна* — аспирант кафедры акушерства и гинекологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. **E-mail:** julia\_dym@mail.ru.

*Shapovalova Elena Andreevna* — Ph.D., senior researcher at the Department of Pathology of pregnancy. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** e.shapovalova@mail.ru.

*Zubzhitskaya Lyudmila Borisovna* — Ph.D., senior scientist Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** lzubzhitskaya40@mail.ru.

*Lavrova Ol'ga Vol'demarovna* — MD, a leading researcher at the Laboratory of hereditary mechanisms of lung diseases Institute of Pulmonology. I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg. 197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo St., 6/8, Russia. **E-mail:** loverova@bk.ru.

*Arzhanova Ol'ga Nikolaevna* — Doctor of Medicine, professor, head of the department of pathology of pregnancy. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** arjanova\_olga@mail.ru.

*Dymarskaya Yuliya Romanovna* — graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology. I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg. 197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo St., 6/8, Russia. **E-mail:** julia\_dym@mail.ru.