

УДК: 618.2-06:618.46-07

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА ЖЕНЩИН ПРИ ВЛИЯНИИ ЭКЗОГЕННЫХ И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

© Л. Б. Зубжицкая¹, Н. Г. Кошелева¹, Е. А. Шаповалова¹, О. Н. Аржанова¹, Ю. Р. Дымарская², О. В. Лаврова², Т. В. Семенова³, Э. Г. Столпнер¹

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

²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ;

³ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции», Санкт-Петербург

■ Целью работы было изучение особенностей состояния плацентарного барьера женщин при влиянии экзогенных и эндогенных факторов. Проведены иммуногистохимическое, гистологическое и иммуноморфологическое исследования 384 образцов плацент женщин с бронхиальной астмой, с табакокурением, метаболическим синдромом и ожирением. Проведено определение экспрессии иммуногистохимических маркеров, указывающих на наличие иммунного воспаления в плаценте — CD-31, CD-35, CD-57, CD-83, альфа-амилазы (α -Amyl) и рецептора мелатонина 1В (Rc-M-1B), а также выявление C3-фракции комплемента, фибриногена, IL-4, IL-6, IL-10, IgA, IgM, IgG. Наибольшее число иммунных депозитов, фиксированных в плаценте и повреждающих структуры плацентарного барьера (эндотелий сосудов и мембраны синцитиотрофобласта), обнаруживаются у женщин со средним и тяжелым течением БА, у женщин, которые курили всю беременность, и чаще у женщин с метаболическим синдромом по сравнению с группой женщин с ожирением. Показано, что при воздействии различных антигенных факторов на беременную женщину выявлен сходный патогенетический механизм влияния ПИК на мембранные структуры плаценты. Повреждение мембранных структур плацентарного барьера в области отложения ПИК приводит к инволютивно-дистрофическим и некротическим повреждениям плаценты с нарушением иммунного гомеостаза, к развитию иммунопатологического процесса и плацентарной недостаточности, что коррелирует с осложненным течением беременности, родов и может неблагоприятно сказываться на состоянии плода и новорожденного.

■ **Ключевые слова:** плацентарный барьер; патогенные иммунные комплексы; иммунное воспаление; бронхиальная астма; табакокурение; метаболический синдром и ожирение.

STATUS OF PLACENTAL BARRIER OF WOMEN AT THE INFLUENCE OF EXOGENOUS AND ENDOGENOUS FACTORS

© L. B. Zubzhitskaya¹, N. G. Kosheleva¹, E. A. Shapovalova¹, O. N. Arzhanova¹, Y. R. Dymarskaya², O. V. Lavrova², T. V. Semenova³, E. G. Stolpner¹

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

²I. P. Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, Russia;

³Center of Family Planning and Reproduction, Russia

■ The aim was to study the peculiarities of the placental status of women under the influence of exogenous and endogenous factors. We performed immunohistochemical, histological and immunomorphological study of 384 samples of placenta of women with the most common conditions (asthma, smoking, metabolic syndrome and obesity). We studied the expression of immunohistochemical markers, that indicate the presence of immune inflammation in placenta — CD31, CD35, CD57, CD83, alpha-amylase (α -Amyl) and melatonin receptor 1B (Rc-M-1B), identified C3 complement fraction, fibrinogen, IL-4, IL-6, IL-10, IgA, IgM, IgG. The largest number of immune deposits, fixed in the placenta that damage the the placental barrier (endothelium of vessels of chorionic villi and basal membrane of syncytiotrophoblast) were found in cases of moderate and severe asthma, in cases of who smoked throughout the pregnancy and was more common in cases with metabolic syndrome, while compared with obesity group. We had shown that various antigenic factors influencing on the pregnant woman revealed a similar pathogenetic impact of the pathogenic immune complex (PIC) on the membrane structures of the placenta. Destruction of the membrane structures of placental barrier at the areas of PIC leads to dystrophic and necrotic lesions of the placenta and impaired immune homeostasis, development of immunopathological process and placental insufficiency, which correlates with pregnancy and labour complications, and may be predictors of the possible development of allergic diseases in childhood.

■ **Key words:** placental barrier; pathogenic immune complexes; immune inflammation; bronchial asthma; tobacco smoking; metabolic syndrome and obesity.

Начало XXI века характеризуется вызывающим тревогой ростом числа больных с различными аллергическими заболеваниями. В качестве основной причины роста числа больных аллергическими заболеваниями рассматривается усиление антигенной нагрузки на организм в эпоху экологической агрессии и вестернизации жизни.

Биологическая индикация экологически зависимых нарушений в системе «мать–плацента–плод» является одной из важнейших проблем в сохранении человека как биологического вида. На организм беременной женщины воздействует целый комплекс антропогенных и других факторов, что приводит к нарушению функции плаценты и органов плода. Известна роль иммунных реакций организма в патогенезе многих заболеваний. По современным представлениям циркулирующий иммунный комплекс играет роль в патогенезе болезни в том случае, если, откладываясь в тканях, вызывает диффузное или локальное повреждение за счет активации системы комплемента. Показано, что патогенный иммунный комплекс (комплекс ПИК) индуцирует воспалительный процесс, нередко с некрозом в тканях в области его локализации, что приводит к развитию иммунопатологического процесса. Одну из наиболее важных частей иммунопатологии составляют аутоиммунные болезни. Другими ее основными частями являются экзогенные и эндогенные заболевания и иммунодефициты.

Прежде всего, следует отметить, что факторы внешней среды любого происхождения реализуют свои свойства на уровне клеточных мембран. Действие антигенов на иммунокомпетентные клетки на уровне клеточных мембран сопровождается образованием свободных радикалов. Несвоевременная элиминация свободных радикалов приводит к обменным структурным нарушениям в клетках.

Данное исследование посвящено изучению наиболее распространенных осложнений беременности при влиянии экзогенных и эндогенных факторов — бронхиальная астма, табакокурение, метаболический синдром и ожирение.

Цель исследования — изучение состояния плацентарного барьера женщин при влиянии экзогенных и эндогенных факторов.

Методика

Для изучения состояния плацентарного комплекса при влиянии на беременность экзогенных и эндогенных факторов были изучены биоптаты плацент женщин, составивших 3 группы.

Возраст женщин варьировал от 17 до 39 лет. В контрольные группы вошли женщины с физиологическим течением беременности.

I группу составили женщины с бронхиальной астмой (БА). Изучено 183 образца плацент женщин с БА, из них: с БА легкого течения (БАЛТ) — 59 (1-я группа); беременные с БА средней тяжести (БАСТ) — 60 (2-я группа); беременные с БА тяжелого течения (БАТТ) — 49 (3-я группа). У всех беременных БА имела аллергическую природу.

Бронхиальная астма (БА) — распространенное хроническое заболевание органов дыхания, негативно влияющее на течение беременности и развитие плода [27]. БА относится к заболеваниям с ярко выраженным аллергическим компонентом [20, 21, 22]. Взаимодействие плода с антигенами матери в плаценте предположительно может влиять на формирование аллергической реактивности ребенка. Риск развития аллергического заболевания, в т. ч. БА, у ребенка с наследственной предрасположенностью к БА составляет 45–58% [4, 25]. Такие дети чаще страдают респираторно-вирусными заболеваниями, бронхитами, пневмониями. Беременные с БА подвержены риску развития раннего токсикоза, гестоза, угрозе прерывания беременности, плацентарной недостаточности, преждевременных родов, в результате чего повышается вероятность асфиксии, неврологических расстройств.

Из осложнений беременности у обследованных пациенток с БА наиболее часто встречался гестоз: в 1-й группе он отмечен у 74%, во 2-й группе — у 51,5%, в 3-й группе — у 41,5% пациенток. Во всех группах преимущественно был гестоз легкой степени (42% от всех случаев гестоза), гестоз средней степени тяжести выявлен у меньшего числа больных (34,9%), реже всего имелся тяжелый гестоз (23,1%), хроническая плацентарная недостаточность была выявлена в 30,2% случаев [19, 22, 24, 26]. Острая гипоксия плода, потребовавшая экстренного родоразрешения, наблюдалась в 10% случаев.

Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения оказалась наибольшей в 3-й группе (50%), несколько ниже во 2-й группе (45,4%), наименьшее число кесаревых сечений было выполнено пациенткам 1-й группы (37,1%). Средняя масса новорожденных в группе беременных с БА составила 3467 ± 267 г, в контрольной группе — 3340 ± 205 г.

II группу составили беременные курящие женщины. Изучено 162 образца плацент женщин, вошедших в 3 группы: 1-я группа — 64 образца плацент от женщин, куривших всю беременность, 2-я группа — 55 от женщин, бросивших курить в I триместре, 3 группа — 16 от женщин, никогда не куривших или бросивших курить до беременности.

Химические вещества, находящиеся в воздухе, вызывают аллергические и др. заболевания [11].

Табакокурение является фактором риска перинатальной и акушерской патологии [6]. При табакокурении на организм оказывает влияние комплекс вредных химических факторов: никотин, угарный газ, формальдегиды, эфирные масла, бензопирен и даже радиоактивные изотопы, а также другие вредные химические вещества. Репродуктивная система является маркером, биологическим индикатором состояния окружающей среды, экологии. Курение матери во время беременности влияет на местный и системный иммунный ответ [17]. Такие изменения могут быть причиной неблагоприятных исходов беременности. Они приводят к изменению иммунного статуса как беременных женщин, так и их детей, а также и состояния плаценты [15, 18, 23]. Отмечается повышенная васкуляризации ворсинок хориона уже в первом триместре беременности у женщин, которые курили сигареты до и во время беременности по сравнению с некурящими [28, 29].

В результате клинико-лабораторного обследования женщин II группы были выявлены следующие особенности. Средний вес новорожденных по группам составил: в 1-й группе — 3162 г ($\pm 119,5$ г), во 2-й — 3612 г (± 127 г), в 3-й — 3394 г ($\pm 171,4$ г). Была проанализирована частота рождения детей в гипоксии в зависимости от количества выкуренных сигарет. При выкуривании более 10 сигарет частота гипоксии составила 44%, менее 10 сигарет соответственно 29,4%. Среди курящих пациенток чаще встречались беременные с метаболическими нарушениями: ожирением, сахарным диабетом и др. Гестационный диабет по группам составил: 1-я — 14,2%, 2-я — 6,8%, 3-я — 3,3%. У курящих беременных достоверно выше процент гестационного диабета, чем у пациенток в группе сравнения ($p \sim 0,0007$). Для курящих пациенток было характерно более тяжелое течение гестоза, чем в других группах. Распределение гестоза легкой степени по группам составило: 1-я — 15,4%, 2-я — 12,3%, 3-я — 3,7%. Причем процент гестоза легкой степени в 1 и 2 группах был достоверно выше, чем в группе сравнения ($p \sim 0,0003$; 0,004). В структуре гестозов средняя степень тяжести по группам составила: 1-я — 32,5%, 2-я — 14,7%, 3-я — 0%. У курящих беременных достоверно выше частота гестоза средней степени тяжести по сравнению с группой сравнения ($p \sim 0,00013$). При гистологическом исследовании плацент обследованных пациенток было выявлено наличие плацентарной недостаточности, которая по группам составила: в 1 группе — 35%, во 2-й — 23,5%, в 3-й — 8,8%. У курящих беременных чаще была выявлена субкомпенсированная плацентарная недостаточность — в 23%, курящих I триместр — 11,8%, не курящих — 2,9%. Более высокая частота

осложнений беременности, возникающих у курящих женщин, вероятнее всего связана с повышением уровня гомоцистеина в крови. При исследовании уровня гомоцистеина у курящих беременных он достоверно выше ($p < 0,05$) и по группам составил: 1-я — 8,4 мкмоль/л ($\pm 0,59$), 2-я — 7,35 ($\pm 0,47$), 3-я — 6,4 ($\pm 0,55$).

III группа представлена женщинами с метаболическим синдромом и ожирением — 39 человек. Изучены биоптаты плацент женщин с признаками метаболического синдрома (МС) — 16 и ожирением (23).

Изменение гомеостатических механизмов иммунной системы также происходит при влиянии экзо- и эндогенных повреждающих факторов. Проявления метаболического синдрома могут наблюдаться во время беременности в форме гипертензии (АГ), нарушения толерантности к глюкозе, гестационного сахарного диабета, гиперурикемии и нарушений гемостаза [3, 8, 16]. Метаболический синдром, включая его компоненты, играет важную роль в развитии осложненного течения беременности в виде развития хронической плацентарной недостаточности, преэклампсии (гестоза) и др. [1, 2, 5, 12]. В генезе последних важная роль принадлежит тромбофолитическим сдвигам в системе гемостаза [7, 13].

Ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия имеют основные значения в формировании метаболических нарушений, которые возникают на фоне эндокринных изменений [4, 5, 9, 10]. По данным литературы, все вышеперечисленные факторы развиваются на фоне сниженной иммунологической реактивности под воздействием экзо- и эндогенных повреждающих факторов. При изменении гомеостатических механизмов иммунной системы эта реактивность приобретает патологический характер и осложняет течение заболевания. В результате иммунологических реакций при беременности, возникающих по принципу антиген-антитело, наступает разрушение коллагеновой структуры соединительной ткани, выделяются сиаловые кислоты и снижается устойчивость сосудистой стенки. Постоянный тесный контакт сосудов с кровью, содержащей различные антигенные вещества (токсины, метаболиты, ферменты и др.) способствует развитию гиперэргических реакций аллергического типа [14].

В III группе наиболее частыми осложнениями беременности были гестозы и плацентарная недостаточность (ПН). В 1-й группе частота гестозов была 93,8%, во 2-й группе — 91,3%. ПН имела место в 43,7% в 1-й группе и в 21,6% во 2-й группе. Из них компенсированная ПН в 1 группе была в 6,2%, во 2 — в 13%. Рождение доношенных де-

тей с массой тела до 3000 г в 1 группе таких детей не было, во 2 группе — 17,2%. Крупных детей с массой тела 4000 г и более в 1-й группе было 43,7%, во 2–4,3%. В асфиксии родилось в 1 группе 12,4%, во 2-й — 8,6%. С оценкой 7 баллов по шкале Апгар родилось 50% детей в 1-й группе и 39,1% во 2-й. Преждевременных родов у женщин с МС было 31,2%, при ожирении их не было. Кесарево сечение при МС выполнялось в 75%, при ожирении — в 65%. Беременные получали лечение с учетом сопутствующей патологии и осложнений беременности.

Иммуноморфологическое исследование проводили на криостатных срезах с использованием метода прямой и непрямой иммунофлюоресценции с применением специфических сывороток к провоспалительным цитокинам ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, С3-фракции комплемента 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 Axiostar 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 30 отн. ед. (максимальная степень свечения 320 отн. ед.).

При изучении плаценты использован иммуногистохимический анализ для выявления экспрессии следующих молекул: CD-35 — маркер компонентов комплемента, наличие которых может свидетельствовать об активации провоспалительных цитокинов, что описано при таких заболеваниях, как СПИД, аутоиммунные заболевания, при отторжении трансплантата, вирусных инфекциях, колоректальном раке; CD-31 — PECAM-1, маркер эндотелия, показатель васкуляризации ткани; CD-83 — маркер зрелых дендритных клеток. Также проводили выявление экспрессии рецептора мелатонина 1В (Rc-M-1B), как одного из важнейших компенсаторных механизмов в условиях оксидативного стресса и экспрессии альфа-амилазы (α -Amyl) — натуральных киллеров тучных клеток в плаценте как маркеров иммунного гомеостаза. В качестве вторичных антител использовали биотинилированные антимышьи иммуноглобулины.

Для визуализации окрасок использовали комплекс авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-Kit) с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реактивы —

фирмы Dako Citamation, Дания). Для определения доли площади (S%) и оптической плотности (отн. ед.) использовали систему компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящую из микроскопа, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения AC-1, версия 2.12 и «Морфология 5.0» (Videotest, Россия). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы Statistica 7.0.

Гистологическое исследование проводили методом полутонких срезов и по общепринятой методике. Для получения полутонких срезов материал заливали в аралдит. Срезы изготавливали на ультратоме (ЛКВ, Швеция), окрашивали толудиновым синим, анализировали в микроскопе Eclipse E400 (Nikon, Япония) и фотографировали с помощью фотокамеры DXM-1200 (Nikon, Япония).

Результаты исследования плацент женщин I группы (бронхиальная астма) показало, что у пациенток 3-й группы частота обнаружения ПИК была наибольшей — в 100% наблюдений как в центральной части плаценты, так и на ее периферии (рис. 1, а).

Во всех образцах плаценты женщин этой группы были также обнаружены фибриноген, IgA и IgG, провоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-6 (рис. 1, б), 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, отмечено 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 результате проведенного иммуногистохимического исследования плаценты женщин контрольной группы маркеры CD-31, CD-35, CD-57, CD-83 обнаружены в небольшом числе наблюдений (табл. 1).

По результатам иммуногистохимического исследования плаценты женщин с БАЛТ по сравнению с плацентой женщин контрольной группы площадь, занимаемая структурами, экспрессирующими CD-31, CD-35, CD-57, CD-83, практически не различалась. Наиболее выраженные изменения в плаценте были обнаружены у пациенток с БАТТ. Иммуногистохимическое исследование показало наибольшую площадь, занимаемую структурами, экспрессирующими CD-31 (рис. 2, а), CD-35

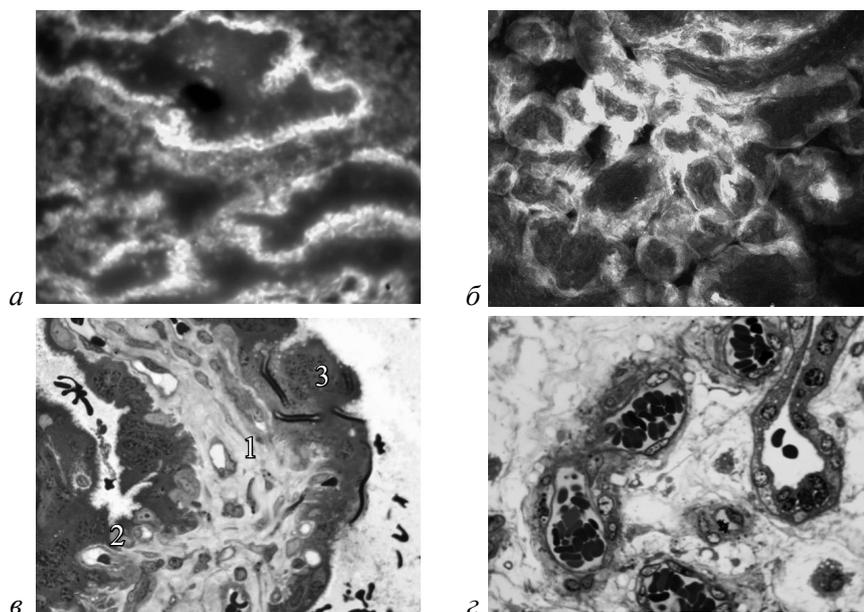


Рис. 1. Терминальные ворсины плодной поверхности центральной части плаценты женщин с бронхиальной астмой тяжелого течения и доношенным сроком родоразрешения: а — специфическое свечение С3-фракции комплемента, интенсивность свечения 280 отн. ед.; б — специфическое свечение IL-6, интенсивность свечения 280 отн. ед.; в — дистрофически измененная строма ворсины (1), разрушенный синцитиотрофобласт (2), массивное отложение фибриноида (3); г — гиперплазия, полнокровие сосудов ворсины. а, б — метод прямой иммунофлуоресценции; в, г — полутонкие срезы. Окраска толуидиновым синим; а, б $\times 200$; в, г $\times 400$

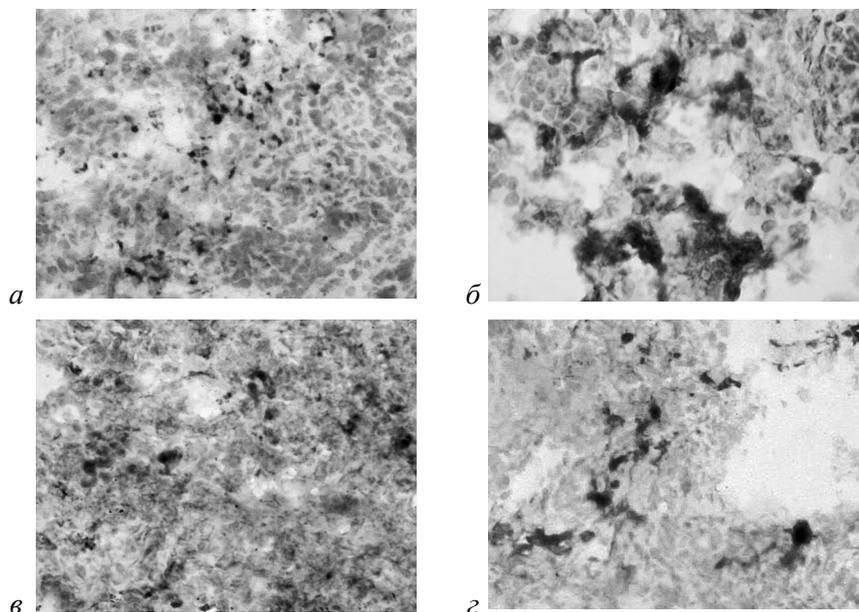


Рис. 2. Зрелые промежуточные ворсины плодной поверхности центральной части плаценты женщин с бронхиальной астмой тяжелого течения, доношенным сроком родоразрешения; а — экспрессия маркера васкуляризации CD-31; б — экспрессия маркера компонентов комплемента CD-35; в — экспрессия маркера натуральных киллеров, популяции CD-4 и CD-8—CD-57; г — экспрессия маркера зрелых дендритных клеток CD-83. Авидин-биотиновый иммунопероксидазный метод $\times 200$

(рис. 2, б), CD-57 (рис. 2, в), CD-83 (рис. 2, г) по сравнению с теми же показателями в плаценте женщин контрольной, 1-й и 2-й групп (табл. 1).

Площадь, занимаемая структурами, экспрессирующими CD-31-й в плаценте женщин с БАСТ была больше, чем в контрольной группе (табл. 1). В плаценте женщин с БАСТ обнаружено, что ПИК

и фибриноген выявлены в 70% случаев в центральной части плаценты и в 50% случаев — на периферии; IgG обнаружен в 70% как в центре, так и на периферии плаценты; IgA — в 65% случаев соответственно. ПИК наблюдали в тех же структурах плацентарного барьера, что и в группе пациенток с БАСТ. В группе с БАСТ наблюдались также из-

Таблица 1

Характеристики структур, экспрессирующих CD-31, CD-35, CD-57, CD-83 в плаценте женщин в норме и при бронхиальной астме различной тяжести течения ($x \pm S_x$)

Группы обследованных	CD-31		CD-35		CD-57		CD-83	
	S, %	Оптическая плотность, отн. ед.	S, %	Оптическая плотность, отн. ед.	S, %	Оптическая плотность, отн. ед.	S, %	Оптическая плотность, отн. ед.
БАЛТ (1)	0,16 ± 0,10	0,120 ± 0,020	7,0 ± 3,0	0,37 ± 0,14	4,6 ± 1,9	0,10 ± 0,05	0,26 ± 0,20	0,03 ± 0,11
БАСТ (2)	1,0 ± 0,3	0,29 ± 0,09	10,0 ± 9,0	0,110 ± 0,020	9,0 ± 4,0	0,27 ± 0,20	3,2 ± 1,9	0,27 ± 0,16
БАТТ (3)	2,1 ± 0,6 *•	0,29 ± 0,10	37,0 ± 11,0 *•	0,53 ± 0,15	23,0 ± 7,0 *••	0,35 ± 0,16	12,0 ± 4,0 *•	0,5 ± 0,3
Контрольная	0,14 ± 0,08	0,110 ± 0,020	5,9 ± 2,2	0,40 ± 0,12	4,3 ± 1,6	0,08 ± 0,04	0,20 ± 0,12	0,050 ± 0,020

S — доля площади, занятой структурами, экспрессирующими маркеры; * — различия значимы по сравнению с контролем при $p < 0,01$; • — различия значимы по сравнению с показателями в группе БАЛТ при $p < 0,01$, •• — при $p < 0,05$

менения плаценты, свидетельствующие о циркуляторных нарушениях в мелких терминальных ворсинах хориона, дистрофия стромы и эпителия ворсин, избыточное отложение фибриноида.

В группе пациенток с БАЛТ частота обнаружения ПИК составила 41,7% в центральных отделах плаценты, 39,1% — на ее периферии. Остальные депозиты (фибриноген, IL-4, IL-6, IgA, IgG) также обнаружены, но 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.

Площадь экспрессии маркера тучных клеток (α -amylase) была достоверно выше в плаценте больных с персистирующими формами БА (п) — 4,7% по сравнению с группой контроля (1,38%, $p = 0,026$). Максимальные значения показателя выявлены у больных БАСТ+БАТТ основной группы (10,6%) и БАЛТп группы с гестозом (10,9%) и были достоверно выше, чем в плаценте родильниц с легким интермиттирующим течением (БАЛТи). Выявлена положительная корреляционная связь между площадью экспрессии маркера тучных клеток и наличием фиброза стромы ворсин в группе с гестозом ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Оптическая плотность экспрессии α -amylase была достоверно выше в плаценте пациенток с БАЛТп обеих групп, чем при других формах течения БА. Также оптическая плотность экспрессии маркера в плаценте больных с БАЛТп основной группы была выше, чем в группе контроля (рис. 3).

Экспрессия рецепторов мелатонина RM-1 β в плаценте больных БА была значительно выше, чем в контрольной группе (4,71%). В основной группе наибольшая площадь экспрессии RM-1 β

отмечена у пациенток с БАСТ+БАТТ (достоверно выше, чем при БАЛТи и БАЛТп и контрольной группе — $r = 0,34$; $p < 0,05$). В группе сравнения средние значения площади экспрессии маркера обратно пропорциональны тяжести БА ($r = -0,42$; $p < 0,05$), при БАСТ+БАТТ площадь экспрессии RM-1 β достоверно меньше, чем при БАЛТи и БАСТ+БАТТ основной группы. Значения оптической плотности экспрессии RM-1 β достоверно не различались между группами.

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 провоспалительные цитокины IL-4, IL-6, причем IL-4 наблюдался во всех группах с максимальной частотой (60–80%) — при БАТТ частота его обнаружения составила от 80 до 100%, IL-6 в этой же группе больных — от 20 до 60%, IL-10 во всех группах встречается с наименьшей частотой.

Кроме того, нами была выявлена прямая корреляционная связь между частотой обнаружения ПИК в плаценте и степенью экспрессии CD-31, CD-35, CD-57, CD-83 у больных с БА. Экспрессия исследуемых иммуногистохимических маркеров (в первую очередь ПИК) наблюдалась у всех пациенток, страдающих БА. Отмечено, что площадь и относительная плотность экспрессии CD-31, CD-35, CD-57, CD-83, альфа-амилазы (α -Amyl) и рецептора мелатонина 1B (Rc-M-1B) положительно коррелировали с тяжестью БА. Также нами установлена прямая корреляционная связь ($R = 0,6$; $p < 0,05$) между наличием CD-31, CD-35, CD-57, CD-83, альфа-амилазы (α -Amyl) и рецептора мелатонина 1B (Rc-M-1B) и выраженностью воспалительных изменений в плаценте.

Назначение ИГКС достоверно улучшает течение беременности и исходы родов за счет достижения контроля БА и положительного влия-

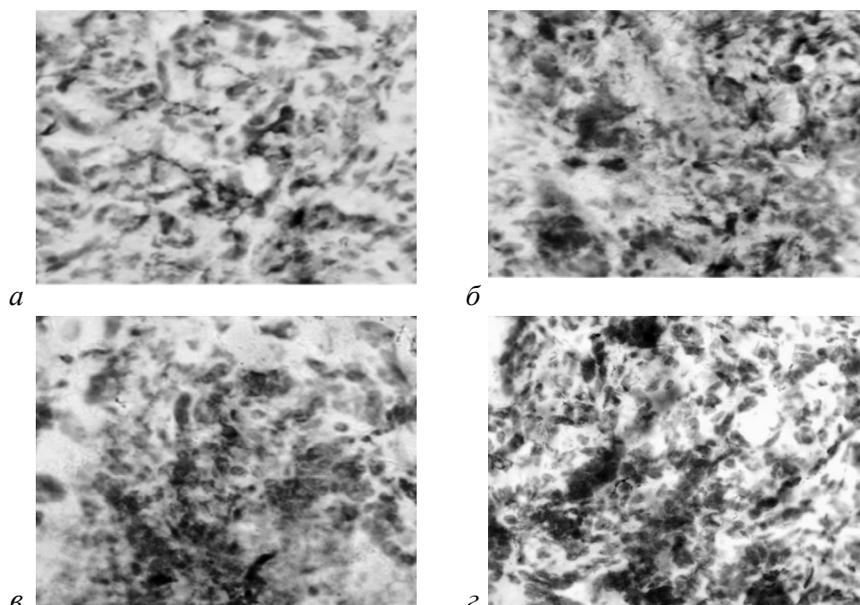


Рис. 3. Экспрессия маркера тучных клеток в ткани плаценты женщин: а — основной группы с БАТТ (площадь экспрессии 27,9%, оптическая плотность — 0,14 у.е.); б — группы сравнения с БАЛТп (площадь экспрессии 25,98%, оптическая плотность — 0,18 у.е.). Экспрессия рецепторов мелатонина 1 β (RM-1 β); в — основной группы с БАСТ (площадь экспрессии 18,14%, оптическая плотность — 0,27 у.е.); г — группы сравнения с БАЛТп (площадь экспрессии 25,98%, оптическая плотность — 0,18 у.е.). Авидин-биотиновый иммунопероксидазный метод. $\times 400$ (относится и к маркеру тучных клеток и к рецепторам мелатонина)

ния на маточно-плацентарное кровообращение по сравнению с изолированным применением короткодействующих $\beta 2$ -агонистов.

Использование серетида достоверно снижает риск развития угрозы прерывания беременности во II и III триместрах, хронической плацентарной недостаточности по сравнению с использованием симбиокорта. В результате роды были через естественные родовые пути в 57,7%, кесарево сечение в группах: БАЛТ — 37,7%, БАСТ — 45,4%, БАТТ — 50%.

Показано, что при использовании в терапии пульмикорт-турбухалера у больных с тяжелым течением БА средний вес новорожденных был существенно ниже по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию.

Средние антропометрические показатели новорожденных и их оценка по шкале Апгар находятся в обратной зависимости от тяжести течения БА, наличия обострений в период беременности. При БАТТ имеется достоверно более низкая масса и длина тела новорожденных, особенно при наличии обострения во II триместре беременности. Применение ИГКС в сочетании с $\beta 2$ -агонистами с I триместра достоверно улучшает данные показатели. Риск развития острой гипоксии плода при обострении персистирующих форм БА в I триместре повышается в 3 раза, а хронической гипоксии почти в 8 раз. Частота осложнений увеличивается в случае присоединения гестоза.

Результаты иммуноморфологического исследования биоптатов плаценты женщин II группы

показали, что патогенные иммунные комплексы (ПИК) в наибольшем числе наблюдений обнаружены у женщин, которые курили всю беременность — 100% в центре и на периферии плаценты. С3 фракция комплемента, как показатель патогенности, фибриноген — показатель повышенной сосудистой проницаемости (рис. 4, а, б), а также IgA, IgM, IgG также обнаружены в 100% наблюдений как в центральной части плаценты, так и на периферии. Провоспалительные цитокины IL-6 обнаружены в центральной части плаценты — 83,3% и на периферии — в 100% наблюдений.

В плацентах женщин, которые курили в I триместре беременности, ПИК составил 80% наблюдений как в центре, так и на периферии плаценты. С3-фракция комплемента и фибриноген также обнаружены в 80 и 70% соответственно; IgA в 90 и 100%, IgM в 90% соответственно; IgG — 100% в центре и на периферии плаценты. Провоспалительные цитокины IL1 — в 50% соответственно; IL4 — в 70 и 100%; IL-6 — в 90 и 100% соответственно.

В группе женщин, прекративших курить до беременности, ПИК составил 55,5% в центральной части плаценты и на периферии; фибриноген — 71,4% соответственно. IgA — в 100% и в центре и на периферии; IgM — в 85,7 и 55,5% соответственно. Провоспалительные цитокины также были в меньшем числе наблюдений: IL — 1—28,5 и 42,8%; IL — 4—42,8% соответственно; IL — 6—85,7 и 71,4%

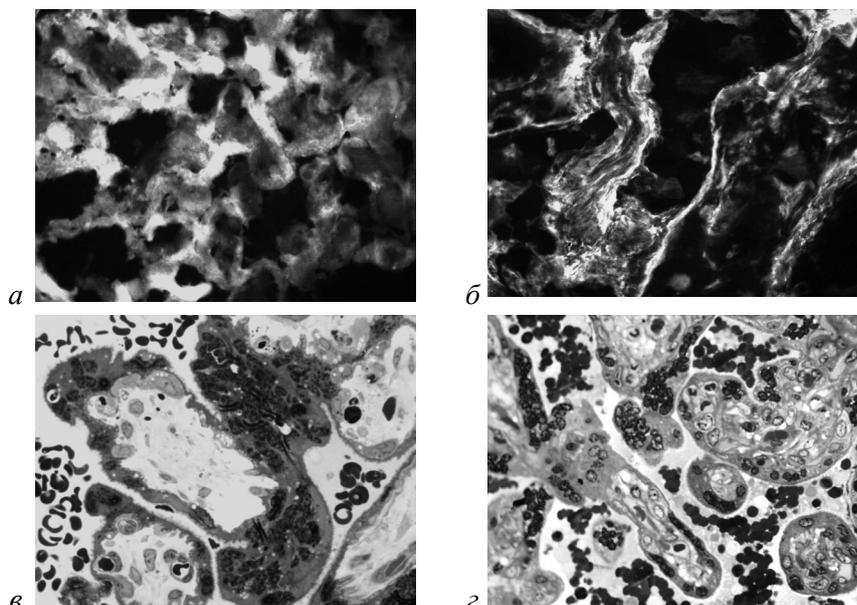


Рис. 4. Терминальные ворсины плодной поверхности центральной части плаценты женщин при табакокурении: а — специфические свечения С3-фракции комплемента в плаценте женщин, курящих в течение всей беременности. Интенсивность свечения 280 отн. ед.; б — специфическое свечение фибриногена в плаценте женщин, курящих в течение всей беременности. Интенсивность свечения 300 отн. ед.; в — дистрофия стромы ворсин, разрушение синцитиотрофобласта и массивные отложения фибриноида в плаценте женщин, курящих всю беременность; г — кровоизлияния в межворсинчатое пространство хориона у беременных с поздним токсикозом и куривших всю беременность; а, б — метод прямой иммунофлюоресценции; в, г — полутонкие срезы. Окраска толуидиновым синим; а, б $\times 200$; в, г $\times 400$

в центре и на периферии. Отложение ПИК и всех иммунологических депозитов наблюдалось на мембранах синцитиотрофобласта и мембранах эндотелия сосудов ворсин хориона.

Сопоставление данных гистологического исследования и иммунолюминесцентного анализа обнаруживает, что изменения плацентарной ткани — дистрофия стромы и эпителия ворсин, вплоть до гибели его, избыточное отложение фибриноида (рис. 4, в), циркуляторные нарушения с наличием кровоизлияний в межворсинчатом пространстве, тромбов, очаги некроза в базальной мембране наблюдались преимущественно в области отложения иммунного комплекса (рис. 4, г). У курильщиц, беременность которых осложнялась гестозом, наиболее распространенные изменения найдены при гестозе II и III степени, наряду с повреждением ткани в области отложения иммунного комплекса обнаруживаются изменения, степень которых прямо пропорциональна тяжести и длительности гестоза. При этом в ворсинчатом хорионе имеются ишемические инфаркты разной давности. Стенка плодовых сосудов утолщена, подэпителиальные мембраны утолщены, разрыхлены, строма ворсин фиброзирована. В мелких терминальных ворсинах — картина ангиоматоза. Синцитиотрофобласт во многих ворсинах разрушен. При беременности,отягощенной гестозом, у курильщиц в базальной мембране обнаружены кровоизлияния, в просвете мате-

ринских сосудов — тромбы. В межворсинчатом пространстве обширные отложения фибриноида. Подэпителиальные мембраны резко утолщены. Вместе с тем отмечаются резко выраженное полнокровие и расширение капиллярной сети ворсин хориона.

Результаты иммуноморфологического исследования женщин III группы показали, что в группе женщин с МС независимо от характера осложнений беременности патогенный иммунный комплекс (ПИК) выявлен в 100% наблюдений как в центральной части плаценты, так и на периферии. С3-фракция комплемента как маркер патогенности (рис. 5, а) и фибриноген — показатель повышенной проницаемости сосудов, выявлены в 100% наблюдений соответственно. Иммуноглобулины IgA, IgG выявлены в 93,7 и 82,2% в центральной части плаценты и на периферии. Провоспалительные цитокины выявлены также в высоком проценте наблюдений: IL-4 и IL-6 по 81,3% соответственно (рис. 5, б). Противовоспалительный IL-10 в 50% соответственно.

В группе женщин с ожирением все иммуноморфологические депозиты выявлялись в меньшем проценте. ПИК обнаружен в 60,8%, фибриноген в 86,9 и 78,2% в центре и на периферии плаценты соответственно. С3-фракция комплемента в 60,8%. Провоспалительные цитокины также выявлены в меньшем числе

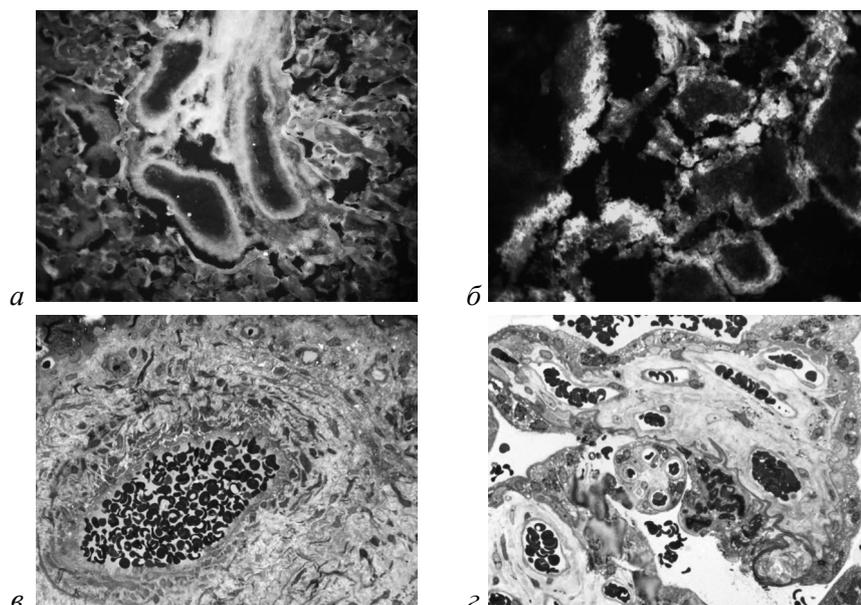


Рис. 5. Терминальные ворсины плодной поверхности центральной части плаценты женщин с метаболическим синдромом и ожирением; а — специфическое свечение С3-фракции комплемента на мембранах синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин хориона. Интенсивность свечения — 280 у.е.; б — специфическое свечение цитокина IL-6 на мембранах синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов. Интенсивность свечения — 300 у.е.; в — утолщение стенки сосудов с облитерацией их просвета; г — гиперплазия капилляров ворсин хориона и полнокровные сосуды; а, б — метод прямой иммунофлюоресценции; в, г — полутонкие срезы. Окраска толуидиновым синим; а, б $\times 450$; в, г $\times 1000$

наблюдений: IL-4 — 47,8%, IL-6 — 60% соответственно, противовоспалительный IL-10 в 43,4% в центре и в 39,1% на периферии плаценты. Отложение ПИК и всех иммунологических депозитов наблюдалось на мембранах синцитиотрофобласта и в мембранах эндотелия сосудов плаценты. В контрольной группе здоровых женщин ПИК не обнаружен. Выявлялись отдельные иммуноглобулины без фиксации С3-фракции комплемента. При гистологическом исследовании плацент женщин соответствующих групп в местах отложения ПИК наблюдались инволютивно-дистрофические и некротические процессы в окружающих тканях, что приводит к нарушению барьерной функции плаценты и плодных оболочек.

В области отложения ПИК и IL-4, IL-6 наблюдаются инволютивно-дистрофические процессы, разрушение синцитиотрофобласта, массивные отложения фибриноида, выявление очагов некроза и кровоизлияний в базальной пластине. Кроме того, в области отложения ПИК наблюдается лимфоидная инфильтрация. Отложение IL-1, IL-4 и IL-6 в коррелирующих участках эндотелия сосудов, синцитиотрофобласта ворсин хориона и хориальной пластины сопровождается утолщением стенки сосудов с облитерацией их просвета и развитием ангиоматоза (рис. 5, б, в, г), что способствует образованию плацентарной недостаточности, служит фактором нарушения функции фетоплацентарной системы и приводит к нару-

шению развития внутриутробного плода и возможной его гибели.

Обсуждение результатов

В результате комплексного исследования с использованием разных методов показано, что влияние экзогенных и эндогенных факторов на беременную женщину вызывает развитие иммунопатологического процесса в плацентарной ткани.

Выявление ПИК в плаценте и наличие морфологических признаков иммунного воспаления, а также присутствие антиген-презентирующих клеток в плаценте женщин с БА, имеющих аллергическую природу, сопровождается морфологическими признаками иммунного воспаления, нарушением иммунного гомеостаза в структурах плацентарного барьера, выраженность которого зависит от степени тяжести БА. Иммунное воспаление в структурах плацентарного барьера у женщин с БА не только показывает наличие генерализованного процесса, но и может быть прогностическим фактором развития аллергического заболевания у ребенка. Повышение RC-M-1B и α -Amyl связано с активацией антиоксидантных эффектов мелатонина, а также отражает усиление компенсаторно-приспособительных реакций.

Табакокурение и все вредные вещества, которые содержатся в табачном дыме, вызывают иммунопатологические изменения в организме беременной женщины с образованием в пла-

центе фиксированных патогенных иммунных комплексов.

Проведенное исследование подтверждает гипотезу, что воздействие различных химических веществ на организм ведет к изменению собственных белков в сыворотке крови, которые, в свою очередь, приобретают аутоантигенные свойства и ведут к образованию вторичных антигенов.

Иммуноморфологическое исследование плаценты женщин с МС и ожирением показало, что наибольший процент выявления фиксированных патогенных иммунных комплексов, включающих наличие фибриногена, С3-фракции комплемента, иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов чаще наблюдается в группе женщин с метаболическим синдромом по сравнению с группой женщин с ожирением.

Таким образом, при воздействии различных антигенных факторов на беременную женщину выявлен сходный патогенетический механизм влияния ПИК на мембранные структуры плаценты. Повреждение мембранных структур плацентарного барьера в области отложения ПИК приводит к инволютивно-дистрофическим и некротическим изменениям плаценты с нарушением иммунного гомеостаза, к развитию иммунопатологического процесса и нарушению фетоплацентарной системы. Деструктивные изменения в плаценте приводят к развитию плацентарной недостаточности, что коррелирует с неблагоприятным течением беременности — угрозой прерывания и невынашивания беременности, гестозами, нарушением развития внутриутробного плода и адаптацией новорожденного.

Статья представлена Е. В. Мозговой,
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. Айламазян Э. К., Полякова В. О., Кветной И. М. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты). СПб.: Н.-Л.; 2012.
3. Беляков Н. А., Сеудова Г. Б., Чубрикова С. Ю., Глухов И. В. Метаболический синдром у женщин. СПб.: СПбМАПО; 2005.
4. Галиева Э. И. Комплексная оценка состояния здоровья детей от матерей, страдающих бронхиальной астмой. Автореф. дис... канд. мед. наук. Пермь; 2008.
5. Зубжичкая Л. Б., Кошелева Н. Г., Семенов В. В. Иммуноморфологическое состояние плаценты при акушерской патологии. СПб.: Нордмедиздат; 2005.
6. Кошелева Н. Г. и др. Табакокурение — фактор риска перинатальной и акушерской патологии, профилактика его последствий. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; LX, спецвып.: 62–61.
7. Лобанов М. М. Метаболический фенотип человека: биохимия, физиология, патология, диагностика. Волгоград: Панорама; 2009.
8. Макацария А. Д., Пшеничникова Е. Б., Пшеничникова Т. Б. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: Медицинское информ. агентство; 2006.
9. Мурашко А. В., Красиков Н. В. Хроническая венозная недостаточность и беременность. Акушерство и гинекология. 2011; 1: 17.
10. Мурашко А. В., Чулков В. С., Синицин С. П., Вереина Н. К. Течение беременности и родов, показатель гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Акушерство и гинекология. 2011; 1: 22.
11. Орманов Н. Ж. Роль свободных радикалов в патогенезе хронической интоксикации соединениями фосфора. Гигиена труда. 1998; 9: 18–15.
12. Репина М. А. Преэклампсия и материнская смертность. СПб.: СПбМАПО, 2005.
13. Репина М. А., Конищева Е. А., Сумская Г. Ф., Николаева Н. К., Мазепова Н. И. Состояние гемостаза у беременных с варикозной болезнью. Акушерство и гинекология. 1989; 8: 68–67.
14. Рымашевский Н. В., Маркина В. В., Волков А. Е., Казарян М. С., Карнушин Е. И., Газдиева З., Окорочков А. А. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. Ростов-на-Дону: Ростовский ГМУ; 2000.
15. Сивочалова О. В., Диева Л. А., Голованова Г. В. Иммунологические показатели влияния техногенных нагрузок окружающей среды на здоровье беременных женщин и детей первого года жизни. Журнал акушерства и женских болезней. 2003; 2: 76–72.
16. Сухих Г. Т., Бирюкова А. М., Назаренко Т. А., Дуринян Э. Р. Эндокринно-метаболические особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; 4: 49–45.
17. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Исгамов Х. И. Экологическая иммунология. М.: ВНИРО; 1995.
18. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология. 1997; 5: 14–7.
19. 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): 823–817.
20. 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): 1291–1282.
21. Mizrnitsky J. U., Dueva L. A. Sensitization to industrial chemical allergens in children with bronchial asthma. XXII dut Congress of pediatrics: abstr. Amsterdam; 2012: 506.
22. Murphy V. E., Gibson P. G., Smith R. et al. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. Eur. Respir. J. 2005; 25 (4): 750–731.

23. Priis J.R., Hylkema M.M., Erwich J.J., Huitema S., Dekkema G.J., Dijkstra F.E., Faas M.M., Melgeit B.N. Smoking during pregnancy influences the maternal immune response in mice and humans. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207: 76.
24. Schatz M., Zeiger R.S. Improving asthma outcomes in large population. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (2): 277–273.
25. Scott N.M., Hodyl N.A., Murphy V.E. et al. Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex. *J. Immunol.* 2009; 58 (2): 30–21.
26. Sharma A., Satyam A., Sharma J. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 58 (1): 30–21.
27. Tan K.S., Thomson N.C. Asthma in pregnancy: Review. *Am. J. Med.* 2000; 109 (9): 733–727.
28. Vambergue A., Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J. Diabetes.* 2011; 2 (11): 203–196.
29. Van Qppenraaij R.H., Koning A.H., van den Hoff M.J., van der Spek P.J., Steegers E.A., Exalto N. The effect of smoking on early chorionic villous vascularisation. *Placenta.* 2012; 33 (8): 651–645.

References

1. Aylamazyan E.K., Mozgovaya E.V. Gestoz: teoriya i praktika. [Gestoz: theory and practice] M.: «MEDpress-inform»; 2008. (in Russian).
2. Aylamazyan E.K., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. Funktsional'naya morfologiya platsenty cheloveka v norme i pri patologii (neyroimmunoendokrinologicheskie aspekty). [Functional morphology of a placenta of the person in norm and at pathology (neuroimmunoendocrinological aspects)] SPb.: N.-L.; 2012. (in Russian).
3. Belyakov N.A., Seudova G.B., Chubrikova S.Yu., Glukhov I.V. Metabolicheskiy sindrom u zhenshchin. [Metabolic syndrome at women] SPb.: SPbMAPO; 2005. (in Russian).
4. Galieva E.I. Kompleksnaya otsenka sostoyaniya zdorov'ya detey ot materey, stradayushchikh bronkhial'noy astmoy. [Complex assessment of a state of health of children from mothers having bronchial asthma] Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm'; 2008. (in Russian).
5. Zubhitskaya L.B., Kosheleva N.G., Semenov V.V. Immunomorfologicheskoe sostoyanie platsenty pri akusherskoy patologii. [Immunomorphological condition of a placenta at obstetric pathology]. SPb.: Nordmedizdat; 2005. (in Russian).
6. Makatsariya A.D., Pshenichnikova E.B., Pshenichnikova T.B. Metabolicheskiy sindrom i trombofiliya v akusherstve i ginekologii. [Metabolic syndrome and trombofiliya in obstetrics and gynecology] M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2006. (in Russian).
7. Lobanov M.M. Metabolicheskiy fenotip cheloveka: biokhimiya, fiziologiya, patologiya, diagnostika [Metabolic phenotype of the person: biochemistry, physiology, pathology, diagnostics]. Volgograd: Panorama; 2009. (in Russian).
8. Murashko A.V., Krasikov N.V. Khronicheskaya venoznaya nedostatochnost' i beremennost'. [Chronic venous insufficiency and pregnancy] *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011; 1: 17. (in Russian).
9. Murashko A.V., Chulkov V.S., Sinitin S.P., Vereina N.K. Techenie beremennosti i rodov, pokazatel' gemostaza u zhenshchin s izbytochnoy massoy tela i ozhirenem. [The course of pregnancy and childbirth, hemostasis indicator at women with the excess body weight and obesity] *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011; 1: 22. (in Russian).
10. Ormanov N. Zh. Rol' svobodnykh radikalov v patogeneze khronicheskoy intoksikatsii soedineniyami fosfora. [Role of free radicals in pathogenesis of chronic intoxication compounds of phosphorus] *Gigiena Truda.* 1998; 9: 18–15. (in Russian).
11. Repina M.A. Preeklampsiya i materinskaya smertnost'. [Preeklampsiya and maternal mortality] SPb.: SPbMAPO; 2005. (in Russian).
12. Repina M.A., Konicheva E.A., Sumskeya G.F., Nikolayeva N.K., Mazepova N.I. Sostoyanie gemostaza u beremennykh s varikoznoy bolezn'yu. [Condition of a hemostasis at pregnant women with a varicose illness] *Akusherstvo i ginekologiya.* 1989; N 8: 68–67. (in Russian).
13. Rymashevskiy N.V., Markina V.V., Volkov A.E., Kazaryan M.S., Karnushin E.I., Gazdieva Z., Okorokov A.A. Varikoznaya bolezn' i retsidiviruyushchiy flebit malogo taza u zhenshchin. [Varicose illness and recurrent phlebitis of a small pelvis at women] Rostov-na-Donu: Rostovskiy GMU; 2000. (in Russian).
14. Sivochalova O.V., Dueva L.A., Golovanova G.V. Immunologicheskie pokazateli vliyaniya tekhnogennykh nagruzok okruzhayushchey sredy na zdorov'e beremennykh zhenshchin i detey pervogo goda zhizni. [Immunological indicators of influence of technogenic loads of environment of health of pregnant women and children of the first year of life] *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2003; 2: 76–72. (in Russian)
15. Sukhikh G.T., Biryukova A.M., Nazarenko T.A., Durinyan E.R.. Endokrinno-metabolicheskie osobennosti u patsientok s sindromom polikistoznykh yaichnikov. [Endocrine and metabolic features at patients with a syndrome of polycystous ovaries] *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2011; 4: 49–45. (in Russian).
16. Kosheleva N.G. i dr. Tabakokurenie — faktor riska perinatal'noy i akusherskoy patologii, profilaktika ego posledstviy [Tobacco smoking — risk factor of perinatal and obstetric pathology, prevention of its consequences]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2011; LX, spetsvyv.: 62–61. (in Russian).
17. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Isgamov X.I. Ekologicheskaya immunologiya. [Ecological immunology] M.: VNIRO; 1995. (in Russian).
18. Yarilin A.A. Sistema tsitokinov i printsipy ee funktsionirovaniya v norme i pri patologii. [System of tsitokin and the principles of its functioning in norm and at pathology] *Immunologiya.* 1997; 5: 14–7. (in Russian).
19. 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): 823–817.

20. 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): 1291–1282.
21. Mizrnitsky J. U., Dueva L. A. Sensitization to industrial chemical allergens in children with bronchial asthma. XXII dut Congress of pediatrics: abstr. Amsterdam, 2012: 506.
22. Murphy V. E., Gibson P. G., Smith R. et al. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (4):750–731.
23. Priiis J. R., Hylkema M. M., Erwich J. J., Huitema S., Dekkema G. J., Dijkstra F. E., Faas M. M., Melgeit B. N. Smoking during pregnancy influences the maternal immune response in mice and humans. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207: 76.
24. Schatz M., Zeiger R. S. Improving asthma outcomes in large population. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (2): 277–273.
25. Scott N. M., Hodyl N. A., Murphy V. E. et al. Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex. *J. Immunol.* 2009; 58 (2): 30–21.
26. Sharma A., Satyam A., Sharma J. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 58 (1): 30–21.
27. Tan K. S., Thomson N. C. Asthma in pregnancy: Review. *Am. J. Med.* 2000; 109 (9): 733–727.
28. Vambergue A, Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J. Dieabetes.* 2011; 2 (11): 203–196.
29. Van Qppenraaij R. H., Koning A. H., van den Hoff M. J., van der Spek P. J., Steegers E. A., Exalto N. The effect of smoking on early chorionic villous vascularisation. *Placenta.* 2012; 33(8): 651–645.

■ Адреса авторов для переписки

Зубжицкая Людмила Борисовна — д. б. н., ст. н. с. отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: zubzhitskaya40@mail.ru.

Zubzhitskaya Lyudmila Borisovna — Senior Researcher of the Department of pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** zubzhitskaya40@mail.ru.

Кошелева Нонна Георгиевна — з. д. н. РФ, д. м. н., профессор.

Kosheleva Nonna Georgievna — Honored Scientist of Russia, MD, Professor.

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

Shapovalova Elena Andreevna — Ph.D., Senior Researcher of obstetrical department of pathology of pregnancy I. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** e.shapovalova@mail.ru.

Аржанова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, руководитель акушерского отделения патологии беременности № 1. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** arjanova_olga@mail.ru.

Arzhanova Ol'ga Nikolaevna — Ph.D., professor, head of the obstetrical department of pathology of pregnancy N 1. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** arjanova_olga@mail.ru.

Дымарская Юлия Романовна — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава РФ. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. **E-mail:** julia_dym@mail.ru.

Dymarskaya Yuliya Romanovna — assistant. I. P. Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy St., 6–8, Russia. **E-mail:** julia_dym@mail.ru.

Лаврова Ольга Вольдемаровна — д. м. н., в. н. с. лаб. наследственных механизмов заболеваний легких. НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава РФ. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. **E-mail:** loverova@bk.ru.

Lavrova Olga Voldemarovna — MD, leading researcher of Laboratory hereditary mechanisms of lung diseases. I. P. Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, 197022, St. Petersburg, L. Rentgen St., 12, build 44, Russia. **E-mail:** loverova@bk.ru.

Семенова Татьяна Валерьевна — к. м. н., врач акушер-гинеколог. СПб ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции». 195009, Россия, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 4.
E-mail: semtan84@yandex.ru.

Semenova Tatiana Valerievna — Ph.D., obstetrician-gynecologist “Center of Family Planning and Reproduction”. 195009, St. Petersburg, Komsomola St., 4, Russia. **E-mail:** semtan84@yandex.ru.

Столпнер Элина Георгиевна — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Stolpner Elina Georgievna — postgraduate student. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia.