

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ БЕРЕМЕННЫХ

О.А.Каштальян

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Беременность связана со сложными иммунологическими изменениями в организме женщины. Обобщены современные представления об иммунобиологии беременности, роли цитокинов, иммунологической природе гестоза. Утверждается, что выявленные в доклинической стадии развития гестоза изменения дисбаланса цитокинов можно рассматривать как прогностический критерий патологического течения беременности до появления выраженных клинических симптомов и своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия.

Во время беременности происходят физиологические адаптационно-приспособительные изменения, которые направлены на создание оптимальных условий для роста и развития плода [1].

Особое значение имеют иммунологические изменения в организме женщины. Практически у всех женщин с наступлением беременности снижается иммунитет, происходят структурные изменения в иммунной системе, которые принято называть как вторичные (транзиторные) физиологические или естественные иммунодефициты. Процесс беременности является феноменом естественной трансплантации чужеродного фактора в организм матери, поскольку на 1/2 генофонд плода заимствован от отца (полуаллогенный трансплантат), т.е. наблюдается своеобразный иммунологический парадокс. В этот период включается естественный механизм подавления иммунного ответа на присутствие чужеродного организма, не допускающий реакции отторжения зародыша. Однако беременная женщина не рассматривается как иммунологически "скомпрометированный" хозяин [2]. Беременность связана со сложными иммунологическими изменениями, которые могут подвергнуть женщину более высокому риску заболеваний. Существует мнение, что транзиторная иммуносупрессия, возникающая при беременности, вызывает снижение защитных сил организма и предрасполагает к развитию бактериальной и вирусной инфекции [3].

Имунобиология беременности. Ранее предполагалось, что плод и внезародышевые образования незрелы в антигенном отношении. В дальнейшем установлено, что, начиная с 4—8-клеточной стадии деления и заканчивая предимплантационным периодом, все ткани эмбриона несут аллоантигены, которые могут привести к иммунному отторжению. Таким образом, уже на ранних стадиях развития оплодотворенной яйцеклетки экспрессированы антигены, распознавание которых иммунной системой матери должно неизбежно привести к отторжению. В дальнейшем, по мере развития плода и увеличения срока беременности, происходят рост и усложнение антигенных детерминант, что повышает шанс плода быть отторгнутым иммунной системой матери. Плод ан-

тигенно активен, его антигены доступны для распознавания иммунной системой матери, и по все законам трансплантационного иммунитета он должен отторгаться, однако этого не происходит [4]. В процессе беременности происходит активный обмен антигенной информацией между плодом и организмом матери: в кровотоки матери поступают клетки трофобласта и лимфоидные клетки плода; материнские лимфоциты и эритроциты способны проникать через плацентарный барьер в кровоток плода — плацентарный гистогематический барьер является условным и для плода, и для матери.

На основании этих данных Н.Н.Кеворков и соавт. (1993, [5]) делают два принципиальных заключения: первое — экспрессия функционально полноценных чужеродных антигенов и их циркуляция в кровотоке матери сенсибилизируют материнские лимфоциты, что должно привести к выраженному иммунному ответу на плод. Второе — проникновение иммунокомпетентных клеток матери в фетоплацентарную зону неизбежно должно приводить к реакциям иммунного отторжения, однако при физиологически протекающей беременности "иммунологические дуэли решают задачи мирного сосуществования и взаимного развития".

Какие же изменения наступают в иммунной системе матери, которые обеспечивают физиологическое течение беременности? Эти данные разноречивы, но существуют факты, которые признаются большинством исследователей.

Установлено, что беременность сопровождается уменьшением массы тимуса и его клеточности на фоне гипертрофии селезенки и регионарных по отношению к матке лимфоузлов. Однако это — не стабильные изменения, они зависят от сроков беременности и могут меняться на противоположные в течение беременности. Даже на уровне тканевых структур иммунной системы прослеживается зависимость их изменений от стадий беременности, подтверждая динамичность изменений в иммунной системе, связанную с меняющимися потребностями в обеспечении развития плода и защиты организма матери от патогенной микрофлоры.

С первого триместра беременности нарастает ингибирующий эффект плазмы беременных. Поскольку иммунодепрессивной активностью обладает плазма только беременных женщин, сделано предположение, что активным поставщиком иммунодепрессивных факторов является плацента. В незрелой плаценте преобладают иммунодепрессивные факторы, в то время как зрелая плацента способна секретировать преимущественно иммуностимулирующие факторы [6]. Плацента обладает механизмом, позволяющим успешно преодолевать барьер тканевой несовместимости между материнским и плодным организмом. Происходит избирательное угнетение Т-клеточного иммунитета матери веществами, вырабатываемыми плацентой, и при этом блокируется процесс распознавания Т-клетками антигенных различий между тканями матери и комплекса "плод — плацента" [7, 8].

Цитокины. Одним из механизмов индукции толерантности к аллоантигенам плода является активная иммуносупрессия, обусловленная изменением баланса цитокинов, продуцируемых различными типами Т-хелперных клеток.

Цитокиновая сеть представлена множеством протеинов или гликопротеидов, вырабатываемых преимущественно активированными лимфоцитами и моноцитарно-макрофагальной системой, а также (в меньшей мере) фибробластами, эндотелиальными, соматическими клетками, в том числе эндометрия и трофобласта. Установлено, что система цитокинов играет важную роль в регуляции воспалительных реакций, межклеточных взаимодействий в эндометрии, в реализации эндокринных эффектов, а также во многом определяет процесс инвазии трофобласта.

При воздействии специфических антигенов в ткани эндометрия происходит дифференцировка Т-хелперов на две субпопуляции: Т-хелперы I и II классов (Th1 и Th2), специализированные на синтезе определенных цитокинов. Th1 синтезируют преимущественно провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (IL-1), гамма-интерферон (IFN-γ), факторы некроза опухоли б и в (TNF-β, γ), принимающие участие в росте и дифференцировке Т-, В-лимфоцитов, естественных киллеров, противовирусной и антибактериальной защите. Согласно современным представлениям, под их влиянием происходит активация внутрисосудистой коагуляции во вновь образовавшихся материнских сосудах. Th2 синтезируют IL-4, IL-5, IL-10, обеспечивающие преимущественно гуморальные реакции, гемопоэз, ангиогенез. Регуляция активности Th1 осуществляется цитокинами Th2, в первую очередь, противовоспалительным цитокином IL-10. Клетки Th2 действуют по принципу обратной связи: в ответ на избыток IFN-γ секретируется IL-10.

Гиперфункция Th1 может вести к развитию избыточно выраженных воспалительных реакций в эндометрии даже в условиях низкой концентрации, осо-

бенно при персистенции инфекционного агента, что нарушает нормальные межклеточные взаимодействия и может служить причиной неполноценной имплантации. Высокий уровень провоспалительных цитокинов обладает прямым эмбриотоксическим действием и ведет к гипоплазии хориона [9]. Согласно психоцитокиновой теории невынашивания беременности, стресс приводит к повышению продукции TNF-β и снижению образования TNF-β в децидуальной оболочке. Как уже отмечалось выше, TNF-β затормаживает развитие эмбриона и пролиферацию трофобласта, а также является компонентом Th1-типа иммунного ответа на антигены трофобласта.

Впервые Томас Вегмани в 1984 г. высказал предположение о том, что нормальное течение беременности является феноменом преобладания цитокинов Т-хелперов 2-го класса (Th2) в эндометрии, благодаря чему становится возможной продукция блокирующих факторов, скрывающих антигены трофобласта от распознавания иммунной системой матери. Условием нормального развития беременности является переключение с Th1-клеток на Th2/Th3-клетки на местном (децидуальные лимфоциты) и системном (периферические лимфоциты) уровнях, что приводит к смещению цитокинового баланса в сторону иммуносупрессивных цитокинов (интерлейкин-4, интерлейкин-10) [10].

В настоящее время доказано, что при благополучном развитии беременности имеет место иммунологический "феномен Th2". Цитокины Th2/Th3 ингибируют реакции клеточного иммунитета и стимулируют выработку антител, нейтрализующих циркулирующие аллоантигены, что способствует нормальному протеканию беременности [11].

Эффект действия цитокинов зависит от их дозы и сочетания, поскольку один и тот же цитокин действует по-разному в зависимости от наличия или отсутствия других цитокинов, порядок действия которых может определить финальный исход. Увеличение продукции цитокинов Th2 влечет за собой повышение выработки иммуноглобулинов и, таким образом, оказывает влияние на гуморальный иммунитет.

Гуморальный иммунитет. Традиционные взгляды на беременность не только как на иммуносупрессивное, но даже иммунодефицитное состояние все еще широко распространены. Между тем, при физиологическом течении беременности не только не отмечается склонности к развитию инфекционных и воспалительных заболеваний, но и затухают многие хронические воспалительные процессы.

Исследования профессора Кембриджского университета Дугласа Фирона и американского профессора Ричарда Локси помогли по-новому взглянуть на роль естественного иммунитета в защите организма от чужеродных факторов. Они считают, что система естественного иммунитета, возникшая с первыми многоклеточными организмами, не является

иммунологическим атавизмом. Исследования последних лет показали, что естественный иммунитет — основа в защите организма от инфекций. Осмысление роли естественных факторов иммунной защиты позволило по-новому взглянуть на "иммунологический парадокс" беременности. Основываясь на выводах Фирона—Локси, была предложена концепция регуляции иммунной системы матери при беременности: клеточные и растворимые продукты плаценты обладают разнонаправленным модулирующим действием на врожденное и приобретенное звено иммунной системы матери, что приводит к тому, что специфический иммунный ответ подавляется, а неспецифический — наоборот, усиливается.

При беременности в норме супрессия специфического звена иммунной системы не просто сопровождается, но и компенсируется активацией системы неспецифического иммунитета.

Гуморальный иммунитет претерпевает фазность: повышен в ранние сроки беременности и снижен в более поздние сроки. Предполагается, что стимуляция гуморального иммунного ответа в ранние сроки беременности является одним из механизмов компенсации угнетения в эти сроки клеточного иммунитета и направлена на защиту от инфекционных антигенов.

Изменения в иммунном статусе беременных выражаются в дисиммуноглобулинемии. Большинство авторов отмечают нарушение механизма переключения синтеза IgM на IgG, что может проявляться снижением IgG и увеличением IgM и IgA. Так как IgG относится к основному классу иммуноглобулинов, ответственных за антибактериальный иммунитет, снижение его содержания при активации инфекционного процесса у беременной может свидетельствовать об угнетении иммунологической реактивности организма [12]. Относительно изменений уровня иммуноглобулинов у беременных женщин мнение не однозначно, но большинство исследователей находят увеличение изоформа IgG₁ по сравнению с другими изоформами IgG и связывают с этим изоформом защиту плодных антигенных детерминант от материнских эффекторных клеток.

Иммунологическая природа гестоза. Нарушение адаптации при нормально протекающей беременности является причиной многих осложнений гестационного процесса, ведущим из которых является гестоз [13]. Гестоз (преэклампсию и эклампсию) называют болезнью теорий. Несмотря на постоянное внимание к проблеме гестоза, до сих пор нет единого мнения о патогенезе данного осложнения беременности. Каждая отдельно взятая теория не может объяснить многообразие клиники, но многие регистрируемые отклонения находят подтверждение в патогенезе, происходящих при гестозе изменениях [14, 15].

В настоящее время патогенез гестоза, как иммунокомпетентного процесса, представляется следую-

щим образом. Хронический психогенный стресс, нарушение гормонального статуса или какой-либо другой фактор, дисрегулирующий систему "гипоталамус матери — плацента", приводят к недостаточной выработке антител. Это, в свою очередь, способствует нарушению нейтрализации постоянно поступающих в циркулирующую кровь матери плацентарных антигенов, т.е. образованию неполноценных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые не могут быть адекватно выведены из организма, к тому же иммунные комплексы (ИК) с антигенами плаценты имеют повышенное сродство с тканями клубочкового аппарата почек. Увеличение времени циркуляции ИК приводит к микротромбообразованию и повышению проницаемости сосудистой стенки, а оседание их в клубочковом аппарате почек — к его повреждению, что активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, вызывая генерализованный спазм артериол и подъем артериального давления.

Показано, что при гестозе наряду с полиорганной недостаточностью развивается синдром системного воспалительного ответа с характерным изменением иммунного состояния, цитокиновым каскадом, развитие которого объясняется как проявление иммунной дезадаптации [16—18].

Иммунологическую природу гестоза также объясняют с позиций трансплантологии, так как патологические изменения в тканях плаценты и в кровеносных сосудах при данном осложнении напоминают изменения при отторжении аллотрансплантатов. Цитотрофобласт содержит антигены отцовского и материнского фенотипа, экспрессия которых определяет степень инвазии его в слизистую матки. Чем больше несовместимость аллоантигенов матери и отца, тем лучше васкуляризация плаценты. Отсутствие иммунной реакции приводит к ограничению инвазии только децидуальным участком спиральных артерий, в миометриальном участке она не наступает, в стенке сосудов остаются гладкомышечные волокна, которые воспринимают стимулы вазоактивных веществ, реагируя на них спазмом и дилатацией. Следствием этого являются нарушения микроциркуляции, создающие условия для повышенной проницаемости в микроканалы плаценты плодовых антигенов. Происходит активация полиморфноядерных лейкоцитов с повышением их фагоцитарной активности, отложение иммунных комплексов с комплементом в сосудах плаценты, почек, печени и других органов. Активные иммунные комплексы поражают эндотелий сосудов, способствуя повышенной выработке вазоконстрикторных веществ, активации тромбоцитов. Помимо увеличения продукции фагоцитами цитокинов, они, возможно, обладают супрессорной активностью в отношении Т-лимфоцитов [19].

Нарушение адекватной перестройки цитокинового баланса может служить причиной осложнен-

ного течения беременности. В настоящее время доминирует мнение о том, что цитокиновый профиль Th1-типа работает на отторжение зародыша, а Th2-типа — на сохранение беременности.

Доминирование активности Th1-цитокинов в I триместре приводит к преждевременному прерыванию беременности, в более поздние сроки многие авторы связывают с ним развитие гестоза [20, 21]. А.В.Дударева (2007, [22]) при обследовании сыворотки крови беременных женщин с гестозом выявила дисбаланс продукции цитокинов, проявляющийся повышенным содержанием Th1- и Th2-цитокинов. Вместе с тем, рядом авторов показано, что течение гестоза может быть сопряжено только с увеличением Th1-цитокинов или с повышенной продукцией Th2-цитокинов, а также с одновременным возрастанием уровня Th1- и Th2-цитокинов [11].

Состояние клеточного и гуморального иммунитета при гестозе остается во многом невыясненным и противоречивым. Многие исследователи отмечают роль иммунологических нарушений (резкой активации цитолитических Т-лимфоцитов, усиления продукции цитокинов, отложения на поверхности эндотелия иммунных комплексов) в развитии повреждения эндотелия сосудов [23—25]. Выявлена связь между уровнем противовоспалительных цитокинов (TNF- β , IL-1 ν) и степенью тяжести гестоза [26]. По мнению Т.С.Быстрицкой (1996, [27]), при гестозе отмечаются уменьшение популяции Т-лимфоцитов и субпопуляций, нарастание Т-хелперов/Т-супрессоров, снижение количества В лимфоцитов и иммуноглобулинов классов А и G. Исследования В.Н.Серова и соавт. (2002, [17]) выявили, что развитие гестоза сопровождается лимфопенией, выраженность которой коррелирует со степенью тяжести гестоза, Т-клеточным иммунодефицитом с уменьшением содержания субпопуляции Т-хелперов и увеличением Т-супрессоров. Напротив, И.С.Сидорова (1996) полагает, что при данном осложнении беременности подавляется продукция Т-лимфоцитов супрессорного действия, усиливается образование Т-хелперов и В-лимфоцитов. По данным Т.А.Старостиной и соавт. (1992, [12]), при гестозе концентрация IgG достоверно ниже, IgM — выше, а IgA — не отличается от таковой при неосложненной беременности. Наибольшим колебаниям подвержено содержание IgG, обладающих блокирующими свойствами.

Лысенко и соавт. (2007, [28]) считают, что концентрация иммуноглобулинов в крови не связана с тяжестью гестоза беременных, и особенности иммунных реакций женского организма не имеют специфического характера. Изменения показателей могут говорить лишь о тенденциях в реакции организма беременной и служить диагностическим критерием возможных нарушений адаптационных механизмов. Так, у беременных женщин, страдающих гестозом, к концу III триместра беременности (38—

40 недель) наблюдается увеличение концентрации IgG и IgM при снижении уровня IgA в сравнении с неосложненной беременностью. Кроме того, авторами обнаружен повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при гестозах, что указывает на активное связывание поступающих в кровь антигенов, элиминация которых через почки может привести к развитию антителозависимого нефрита, клинически проявляющегося артериальной гипертензией.

В последние годы появились данные, которые не укладываются в рамки сформировавшейся концепции. В частности, ряд авторов выявили снижение продукции Th1-цитокинов и усиление продукции Th2-цитокинов у женщин с угрозой самопроизвольного прерывания, а также при беременности, осложненной гестозом. В качестве возможной причины полученных расхождений обсуждаются клиническая гетерогенность групп (сроки гестации, наличие или отсутствие сопутствующей инфекции) и вариации в культуральных условиях (различные источники цитокинов, активаторы, сроки культивирования). Кроме того, следует подчеркнуть, что зачастую вывод об изменении баланса Th1/Th2 делался на основании анализа цитокинов, продукция которых не ограничена Т-хелперными клетками. Так, например, мощным источником фактора некроза опухоли β (TNF- β) и интерлейкина-10 (IL-10), помимо Т-клеток, являются моноциты. Течение беременности сопряжено с признаками активации моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы. В экспериментальных моделях на животных показано, что введение TNF- β беременным самкам вызывает апоптоз клеток трофобласта, повреждение плаценты и преждевременное прерывание беременности.

Таким образом, данные, характеризующие продукцию различных цитокинов при осложненном течении беременности, носят неоднозначный характер.

Цитокиновый профиль при беременности многообразен и динамичен. По мнению исследователей, роль цитокинов оценивается следующим образом: защита плода от повреждающего материнского иммунного ответа основана на сложном механизме с участием цитокинов, которые рассматриваются как ключевые регуляторы при принятии важных решений.

Доклиническая диагностика гестоза. Отечественные авторы с клинической точки зрения считают целесообразным выделять доклиническую стадию гестоза — прегестоз [29]. Это комплекс патологических изменений в организме беременной женщины, который непосредственно предшествует клинической картине гестоза и выявляется лишь специальными методами исследования. Начальная стадия функциональной готовности организма беременной к развитию гестоза обратима, поэтому очень важна доклиническая диагностика, когда минимальное те-

рапевтическое воздействие позволит прервать патологический процесс [10, 30].

В ряде исследований показана возможность использования иммунологических критериев для прогноза развития и диагностики преэктоза. Доказано, что у беременных из группы высокого риска по возникновению гестоза уже в I триместре беременности отмечается снижение процентного содержания Т-клеток в периферической крови, которое сохраняется до конца беременности [17]. Прогностическим критерием развития тяжелых форм гестоза является снижение лимфоцитов менее 20% в I триместре и менее 10% — во II триместре. Н.А.Хонина и соавт. [11, 31] при исследовании биоактивности сыворотки при гестозах выявили выраженное ослабление супрессорной активности, сдвиг баланса в сторону Th1/провоспалительных цитокинов по сравнению с нормальной беременностью. Преобладание активности Th1/провоспалительных цитокинов предшествует клинической манифестации гестоза и может служить прогностическим критерием.

Многочисленные исследования показывают, что состояние плода и здоровье новорожденного во многом определяются характером течения гестационного процесса и состоянием иммунной системы жен-

щины во время беременности [32]. При повышении уровня провоспалительных цитокинов в организме матери и в плацентарной ткани отмечается их увеличение в пуповинной крови. В литературе имеются сведения о возможном переходе цитокинов через плаценту и проникновении в фетальную циркуляцию, и наоборот. Установлено, что при развитии гестозов у матерей их младенцы наряду с поражением ЦНС имеют выраженный дисбаланс продукции провоспалительных цитокинов [33]. Рождению ребенка с перинатальной патологией у женщин с гестозом предшествует повышение в III триместре сывороточного уровня IL-1в и IFN-γ [34].

Выявленные в доклинической стадии развития гестоза изменения дисбаланса цитокинов можно рассматривать как прогностический критерий патологического течения беременности до появления выраженных клинических симптомов и своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия.

В настоящее время приоритетной является профилактическая направленность, в основе которой лежит принцип ранней, доклинической диагностики, что позволяет снизить частоту развития тяжелых форм патологии и сохранить репродуктивное здоровье женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков Н.А., Тябут Т.Д., Малевича Ю.К. Беременность и болезни сердца. — Минск: МГМИ, 2001. — С.3—7.
2. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии: в 2-х т. / Под общей редакцией В.И.Покровского. — М., 2005. — Т.1. — С.187—225.
3. Biedermann K., Flepp M., Fierz W., Joller-Jemelka H., Kleihues P. Pregnancy, immunosuppression and reactivation of latent toxoplasmosis // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol.23, No.3. — P.191—203.
4. Прямокова Ю.В., Самсыгина Г.А. Фетальный иммунный ответ на протяжении 22—40 недель гестации // Педиатрия. — 2007. — Т.86, №1. — С.7—14.
5. Гормоны репродукции в регуляции процессов иммунитета / Н.Н.Кеворков, Ю.И.Шилов, С.В.Ширшов, В.Д.Черешнев. — Екатеринбург: УИФ, "Наука", 1993. — 173 с.
6. Billington W.D. The nature and possible functions of MHC antigens on the surface of human trophoblast // Reproductive Immunology (Ed. by S.K.Gupta). — New Delhi: Narosa Publishing House, 1999. — P.71—77.
7. Современные аспекты патогенеза, клинических проявлений и диагностики гестоза / А.Н.Иванян и др. // Вестник Российской ассоциации акушеров—гинекологов. — 1998. — №3. — С.104—109.
8. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: populations-based study / R.T.Lie et al. // BNI. — 1998. — Vol.316, No.2. — P.1343—1347.
9. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. — 2007. — №5. — С.24—27.
10. Быстрицкая Т.С. Ранняя диагностика и профилактика ОПГ-гестозов: Автореф. дис. ... д.м.н. — М, 1991. — 43 с.
11. Хонина Н.А., Дударева А.В. Нарушение механизмов активной иммуносупрессии при беременности, осложненной гестозом // Бюллетень СО РАМН. — 2003. — №3 (109). — С.74—78.
12. Циркулирующие иммунные комплексы и иммуноглобулины А, М, G в системе мать — плод при физиологической беременности и гестозе / Т.А.Старостина, Д.В.Белокриницкий, Н.М.Кудряшова и др. // Акушерство и гинекология. — 1992. — №1. — С.19—21.
13. Гестоз — болезнь адаптации / В.Н.Серов, Н.М.Пасман, Ю.И.Бородин, А.Н.Бурухина. — Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. — 208 с.
14. Киселева Н.И., Занько С.Н., Солодков А.П. Актуальные проблемы гестоза (патогенез, диагностика, профилактика и лечение). — Витебск, 2007. — С.10—22.
15. Серов В.Н. Гестоз — современная лечебная тактика // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т.13, №1. — С.2—6.
16. Быстрицкая Т.С. Гестозы беременных. Профилактика тяжелых форм. — Благовещенск, 1995. — 128 с.
17. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия. Руководство для врачей. — М.:МИА, 2002. — 464 с.
18. Сидорова И.С. Гестоз. — М.: Медицина, 2003. — С.175—282.
19. О возможной роли цитокинов и нейтрофилов в патогенезе хронического ДВС-синдрома у беременных с поздним гестозом / Витковский Ю.А., Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И. // Акушерство и гинекология. — 1998. — №3. — С.13—15.

20. Тетраушвили Н.К., Сухих Г.Т. Роль цитокинов в невынашивании беременности // *Мать и дитя: материалы VI Российского форума*, Москва, 12—15 октября 2004 / МЗ и соц. разв. РФ, РАМН, Научн. центр акуш., гинек. и перинат. РАМН; редкол.: Кулаков В.И. и др. — Москва, 2004. — С.231—232.
21. Darmochwal-Kolarz D., Leszczynska-Gorzela B., Rolinski J., Oleszczuk J. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1999. — Vol.86. — P.165—170.
22. Дударева А.В. Характеристика цитокинового статуса и регуляторных Т-клеток при физиологической беременности и гестозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2007. — 25 с.
23. Медвинский И.Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // *Вестник интенсивной терапии*. — 2000. — №1. — С.21—24.
24. Салов И.А. О механизмах нарушения гормональной регуляции сосудистого тонуса при гестозе // *Мать и дитя: материалы VI Российского форума*, Москва, 12—15 октября 2004 / МЗ и соц. разв. РФ, РАМН, Научн. центр акуш., гинек. и перинат. РАМН; редкол.: Кулаков В.И. и др. — Москва, 2004. — С.194—195.
25. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives / G.A.Dekker et al. // *J. Perinat. Med.* — 1996. — Vol.24, No.2. — P.99—117.
26. Иванова Л.А., Кисина Т.Е., Мозговая Е.В. Роль адгезивных молекул в патогенезе гестоза // *Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сб. тезисов*. — СПб., 2002. — С.200.
27. Показатели гипофизарно-надпочечниковой системы и реакции клеточного иммунитета при нормальной и осложненной поздним токсикозом беременности / Т.С.Быстрицкая и др. // *Акушерство и гинекология*. — 1996. — №2. — С.32—34.
28. Лысенко О.В., Кожар Е.Д., Рандаренко И.Г. Характеристика иммунологического статуса женщин при нормальном течении беременности и беременности, осложненной гестозом // *Сб. материалов VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов*. — Витебск, 2007. — С.259—261.
29. Кустаров В.Н., Линде В. Гестоз. — СПб.: Гиппократ, 2000. — 281 с.
30. Киселева Н.И., Занько С.Н. Состояние и пути снижения материнской смертности в Витебской области // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. — 2003. — №3. — С.10—14.
31. Особенности продукции цитокинов и характеристика моноцитов при осложненной гестозом беременности / Н.А.Хонина, А.В.Дударева, М.А.Тихонова и др. // *Иммунология*. — 2005. — №3. — С.156—160.
32. Sargent H.J. Erythrocyte glutathione balance and membrane stability during preeclampsia // *Free Pradic. Biol. Med.* — 1998. — Vol.24, No.6. — P.1049—1055.
33. Роль цитокинов в развитии церебральных поражений у новорожденных от матерей с гестозами / Т.Е.Розалева, П.П.Терешков, Т.А.Федосеева, Н.А.Макарова // *Забайкальский медицинский вестник*. — 2007. — №2. — С.21—25.
34. Панова И.А. Иммуные механизмы развития гестоза у беременных женщин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 2006. — 48 с.

Поступила 20.11.2007 г.

Подписка по каталогу РО «Белпочта» производится во всех отделениях связи и пунктах подписки Беларуси

Не забудьте подписаться!

Бюллетень

«Вопросы организации и информатизации здравоохранения»

— наиболее полное специализированное периодическое информационное аналитическое и реферативное издание в республике, предназначенное для руководителей здравоохранения всех уровней. В бюллетене публикуются обзоры и статьи по проблемам общественного здоровья и здравоохранения, информатизации здравоохранения, статистические данные о медико-демографической ситуации в республике и за рубежом, а также директивная и нормативная информация.

Подписные индексы: 74855 — для индивидуальных подписчиков
748552 — ведомственная подписка

Периодичность выпуска — 1 раз в квартал
Издательская цена 1-го номера бюллетеня в I полугодии 2008 г. (без НДС):
для индивидуальных подписчиков — 10000 руб.,
ведомственная подписка — 17700 руб.