

УДК 618.3-06

DOI: 10.14427/jipai.2018.2.40

Сравнительная цитотоксическая активность мононуклеарных клеток и нейтрофилов периферической крови при угрозе прерывания беременности

Е.А. Татаркова¹, А.Р. Тугуз¹, А.А. Цикуниб², И.В. Смольков¹, Д.С. Шумилов¹, З.Н. Сахтарьек³¹ Адыгейский государственный университет, НИИ Комплексных проблем, Иммуногенетическая лаборатория, Майкоп, Россия² Майкопская городская клиническая больница, акушерское отделение патологии беременности № 2 (малых сроков), Майкоп, Россия³ Майкопская городская клиническая больница, медико-генетическая консультация консультативно-диагностической поликлиники, Майкоп, Россия

Comparative cytotoxic activity of mononuclear cells and neutrophils of peripheral blood at the threat of termination of pregnancy

Е.А. Tatarkova¹, A.R. Tuguz¹, A.A. Tsikunib², I.V. Smolkov¹, D.S. Shumilov¹, Z.N. Sakhtaryek³¹ Adyghe State University, Research Institute of Complex Problems, Immunogenetic Laboratory, Maikop, Russia² Maikop City Clinical Hospital, Obstetric Department of Pathology of Pregnancy No. 2 (small terms), Maikop, Russia³ Maikop City Clinical Hospital, Medical Genetic Consultation of the Consultative and Diagnostic Polyclinic, Maikop, Russia

Аннотация

Формирование фетоплацентарного комплекса в процессе гестации связано с функциональной активностью нейтрофильных гранулоцитов (НФ) и мононуклеарных клеток периферической крови (МНК) [1-5]. В МТТ-тесте нами исследована цитотоксическая активность (ЦТА) НФ и МНК у женщин с угрозой ранних гравидарных потерь (n=28), беременностью без осложнений (n=7) и в межгестационном периоде (n=12). Установлено, что у женщин с клинически верифицированными ранними репродуктивными осложнениями ЦТА нейтрофилов *in vitro* достоверно ($p \leq 0,05$) повышена по сравнению с аналогичными показателями у женщин с физиологическим течением беременности. Высокая цитотоксическая активность нейтрофильных гранулоцитов и мононуклеарных клеток периферической крови сопряжена с ранними репродуктивными потерями.

Ключевые слова

Цитотоксическая активность, мононуклеарные клетки, нейтрофилы, угроза прерывания беременности, репродуктивные потери.

Summary

The formation of the fetoplacental complex during gestation is associated with the functional activity of neutrophilic granulocytes (NG) and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) [1-5]. In MTT-assay, we investigated the cytotoxic activity (CTA) of NG and PBMC at women with the threat of termination of early pregnancy (n=28), pregnant without complications (n=7) and midgestation period (n=12). It was experimentally established that in women with clinically verified early reproductive complications CTA of neutrophils *in vitro* significantly ($p \leq 0.05$) increased compared to similar indicators in women with physiological pregnancy. High cytotoxic activity of neutrophils and mononuclear cells of peripheral blood is associated with early reproductive losses.

Keywords

Cytotoxic activity, mononuclear cells, neutrophils, the threat of termination of early pregnancy, reproductive losses.

Введение

На ранних сроках гестации взаимодействие инвазирующегося цитотрофобласта и клеток врожденного иммунитета необходимо для реализации регуляторных и эффекторных функций материнского иммунного ответа и развития плаценты [1-3]. Формирование фетоплацентарного комплекса, закладка органов и тканей плода в 10-20% случаев сопровождается самопроизвольным прерыванием беременности [4]. Около 50-80% всех необъяснимых гестационных потерь (после исключения генетических, анатомических, гормональных причин) связано с иммунологическими нарушениями и, в первую очередь, с повышенной цитотоксической активностью (ЦТА) натуральных киллеров (Natural killer cells - NK), способных спонтанно лизировать инфицированные клетки-мишени [5, 6].

Усиленная трансэндотелиальная миграция клеток иммунной системы, в значительной степени NK, в эндометрий матки, а также угнетение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов определяют подготовку эндометрия к имплантации бластоцисты и физиологическое развитие плаценты [5, 7, 8]. Иммунологические механизмы регуляции микроокружения в системе «мать-плацента-плод» (цитотоксической активности, продукции биологически активных компонентов и т.д.) обуславливают защиту от инфекционных агентов. Патологические процессы отторжения плода в ранние сроки беременности реализуются эффекторными клетками – нейтрофилами и натуральными киллерами [8, 9].

Выделяют 2 субпопуляции NK-клеток, различающиеся соотношением мембранных маркеров, функциями и локализацией: CD56^{hi}CD16⁻ и CD56^{lo}CD16⁺. Субпопуляция CD56^{lo}CD16⁺ с высокой цитотоксической активностью преобладает в периферической крови, а в печени, слизистой оболочке матки – CD56^{hi}CD16⁻ децидуальные естественные киллеры (dNK) со слабой NK-активностью и высокой продукцией цитокинов. Данные о роли dNK при ранних репродуктивных потерях противоречивы, как и способность CD56^{lo}CD16⁺ клеток проникать в эндометрий матки, участвуя в отторжении плода. Полагают, что NK-клетки, препятствующие чрезмерной миграции и инвазии клеток трофобласта в слизистую оболочку матки, могут атаковать клетки формирующейся плаценты с последующей антенатальной гибелью плода, не связанной с генетическими нарушениями плодного яйца [3, 6, 10-15].

Подобно NK, нейтрофильные гранулоциты (НФ) с мощными бактерицидными и цитоток-

сическими свойствами первыми появляются в очаге воспаления, участвуют в родовой деятельности, но могут и повреждать спиральные артерии децидуальной пластинки, нарушая имплантацию зародыша [14, 16]. Таким образом, в формировании системы «мать-плацента-плод» клетки врожденного иммунитета определяют развитие фетоплацентарного комплекса и риск гестационных осложнений, особенно на ранних сроках беременности. Нарушения молекулярных механизмов реализации цитотоксической активности нейтрофилов и NK могут повышать риск репродуктивных потерь [8, 9, 12].

Цель работы – исследование цитотоксической активности мононуклеарных клеток и нейтрофилов периферической крови жительниц Республики Адыгея (РА) с угрозой прерывания беременности на ранних сроках.

Материалы исследования

Функциональная активность мононуклеарных клеток и нейтрофилов периферической крови исследована у 47 неродственных женщин репродуктивного возраста, подобранных эмпирически и распределённых по трём группам в соответствии с целью исследования. В контрольную (1-ю) группу (n=12) отобраны фертильные здоровые женщины 18-41 лет (средний возраст 22,8±1,8 лет) в межгестационном периоде с одним и более здоровым при рождении ребенком. Во 2-й группе (n=7) донорами были женщины 17-34 лет (средний возраст 23±2,1 года) с физиологическим течением беременности (на момент исследования в срок до 13 недель). В анамнезе обследованных женщин 1-й и 2-й групп отсутствовали угрозы ранних репродуктивных потерь, медицинские аборты, внематочные беременности и анатомические аномалии матки. В 3-ю группу (n=28) включены пациентки акушерского отделения патологии беременности №2 ГБУЗ РА "Майкопская городская клиническая больница" 18-41 лет (средний возраст 28,4±1,2) с клинически верифицированной угрозой прерывания беременности в срок до 13 недель на момент исследования. У женщин 3-й группы в анамнезе репродуктивные потери на ранних сроках по типу неразвивающейся беременности или самопроизвольного аборта. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации (1964 г., доп. 2013 г.) и с письменного информированного согласия всех участников эксперимента.

Мононуклеарные клетки выделены из стабилизированной ЭДТА венозной крови на одноступенчатом градиенте фиколла («ПанЭко»,

Москва) центрифугированием при 400g (t=40С, 30 минут). Лимфоидные клетки, образовавшие интерфазное кольцо, отобраны пипеткой и трехкратно отмыты в 10-кратных объемах PBS (фосфатный солевой буфер, рН=7,4), ресуспендированы в полной культуральной среде DMEM 1X (Dulbecco's modified eagle medium, Gibco life technologies, USA) до концентрации $2 \cdot 10^6$ клеток/мл.

Нейтрофильные гранулоциты выделены добавлением к трем частям стабилизированной крови одной части 3% стерильного раствора желатина в PBS и инкубированы в течение 40 минут при 37°C. Из расщепившейся на две фракции пробы отобрана верхняя, содержащая нейтрофилы. Гемолиз эритроцитов, оставшихся в лейкоцитарной взвеси, проведен на льду в течение 15 секунд при 8-кратном разведении дистиллированной водой. От раствора желатина нейтрофилы отмыты дважды 10-кратными растворами PBS центрифугированием при 200g (10 минут) и ресуспендированы в рабочей культуральной среде до концентрации $2 \cdot 10^6$ клеток/мл. Клетки подсчитаны при 20-кратном разведении раствором краски Задорожного-Дозморова.

НК-чувствительные линии эритромиелоидного лейкоза человека К-562 получены из коллекции ФГБУ «ГНЦ Институт Иммунологии» (г. Москва). Жизнеспособность РВМС, нейтрофилов и К-562, определенная с использованием трипанового синего («ПанЭко», Индия), составляла более 96%.

Цитотоксическая активность определена с помощью чувствительного колориметрического МТТ-теста (МТТ-assay), основанного на способности митохондриальных дегидрогеназ живых клеток восстанавливать неокрашенные формы 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ) до голубого кристаллического формазана (МТТ-ф), растворимого в диметилсульфоксиде (ДМСО, «ПанЭко», Москва). Интенсивность превращения МТТ в МТТ-ф, отражающая общий уровень дегидрогеназной активности исследуемых клеток, служит показателем жизнеспособности клеток и интенсивности окислительных процессов.

ЦТА мононуклеарных клеток и нейтрофилов тестируется в триплетах 96-луночных плоскодонных планшетов (Nung, USA; Costar, France) при соотношении 1:2, 1:5 и 1:10 клеток мишеней (Км) и эффекторов (Кэф). Для стимуляции использован фитогемагглютинин (ФГА; «ПанЭко», Москва) в концентрации 5 мкг/мл. Через 18 часов коинкубации при 37°C, 5% CO₂ и 80% влажности

в CO₂-инкубаторе («Sanyo», Япония) во все лунки планшетов внесено по 20 мкл рабочего раствора МТТ («Fluka», USA). После 4-часовой инкубации (условия те же) планшеты центрифугированы при 1500 об/мин (5 минут), удален супернатант и внесен ДМСО по 150 мкл во все лунки. После полного растворения кристаллов формазана (30 минут при комнатной температуре) измерена оптическая плотность (ОП) контрольных и опытных образцов на спектрофотометре («Bio-Rad», USA) при длине волны 540 нм. На основе данных оптической плотности по формуле рассчитан процент погибших клеток-мишеней после контакта с эффекторами – индекс цитотоксической активности (ИЦА; %):

$$\text{ИЦА} = [1 - (\text{ОП}_{\text{э+м}} - \text{ОП}_{\text{м}}) / \text{ОП}_{\text{м}}] * 100$$

где: ОП_{э+м} – значение оптической плотности в опытных сериях Км:Кэф; ОП_м – значение оптической плотности в лунках с эффекторами; ОП_м – значение оптической плотности в лунках с мишенями.

Сравнительный статистический анализ экспериментальных данных проведен в компьютерной программе SPSS Statistics 17.0, с использованием критерия Манна-Уитни (U). Статистически значимые различия определены при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждения

Цитотоксическая активность НК-клеток в клинике используется как иммунологический маркер риска ранних репродуктивных потерь. Референтные значения и уровни ЦТА мононуклеарных клеток, коррелирующие с высоким риском угрозы прерывания беременности, проанализированы в цитотоксическом тесте при соотношении Км и Кэф 1:2, 1:5, 1:10 в трех обследованных группах (табл. 1 и 2).

При попарном сравнении обследованных групп установлена тенденция снижения спонтанной ЦТА активности МНК у женщин с нормальным течением беременности по сравнению с контрольной группой в межгестационном периоде и у женщин с верифицированной угрозой ранних репродуктивных потерь (РПП). Высокая ЦТА, соизмеримая с анализируемыми показателями для здоровых женщин в межгестационном периоде и при РПП, прослеживается при всех соотношениях клеток-мишеней и эффекторов.

После стимуляции ФГА ЦТА МНК возросла в среднем на 10-20% во 2-й и 3-й обследуемых группах. В межгестационном периоде при соотношении Км:Кэф 1:2 и 1:10, наоборот, отмечено снижение показателей индекса цитотоксической

Таблица 1. Спонтанная и стимулированная ФГА цитотоксическая активность МНК (%) здоровых доноров и женщин с угрозой прерывания беременности в первом триместре

ИЦА (%)	Группа 1 Км: Кэф 1:2			Группа 2 Км: Кэф 1:5			Группа 3 Км: Кэф 1:10		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Спонтанная ЦТА МНК									
	n=12	n=7	n=28	n=10	n=7	n=24	n=12	n=6	n=20
M ±m	45,66±5,41	32,3±5,47	45,5±2,78	46,61±3,66	38,88±7,12	44,74±3,9	56,11±5,47	49,1±7,91	54,81±5,34
Min	24,87	8,38	16,86	24,4	17	19,9	23,28	32,6	13,78
Max	81,3	48,15	76,70	66,62	66,66	86,1	85,6	80,76	88,4
S	18,75	14,48	14,72	11,58	18,83	19,12	18,96	19,37	23,86
U;	28;	55,5;	160,5;	26;	68,5;	102,5;	30;	50,5;	116,5;
p	0,2371	0,082	0,8253	0,381	0,4642	0,5083	0,5741	0,5632	0,8923
Стимулированная ФГА ЦТА МНК									
	n=12	n=7	n=17	n=13	n=7	n=13	n=12	n=6	n=13
M ±m	38,88±3,43	42,24±5,86	47,03±4,44	61,5±3,2	52,13±9,27	57,86±5,69	47,57±4,67	63,29±12,39	48,46±4,25
Min	16,37	19,25	22	37,38	18,14	28	25,14	31,71	28,22
Max	54,26	59,16	86	79,92	77,34	89	71,13	97,7	78,29
S	11,87	15,52	18,32	11,54	24,54	20,52	16,18	30,36	15,33
U,	36;	57;	81;	38;	41;	70;	26;	30;	75,5;
p	0,6121	0,8742	0,3523	0,5521	0,7212	0,4573	0,3491	0,4302	0,8923

Примечания: ИЦА – индекс цитотоксической активности, n – количество обследованных, M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, S – среднеквадратичное отклонение, U – критерий Манна-Уитни, p – уровень значимости между значениями ИЦА: p¹ – женщинами в межгестационный период и во время физиологической беременности, p² – беременными без осложнений и с угрозой прерывания, p³ – женщинами в межгестационный период и беременными с угрозой прерывания.

Таблица 2. Стимулированная ФГА ЦТА нейтрофилов (%) здоровых доноров и женщин с угрозой прерывания беременности, находящихся в первом триместре беременности

ИЦА (%)	Группа 1 Км: Кэф 1:2			Группа 2 Км: Кэф 1:5			Группа 3 Км: Кэф 1:10		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Спонтанная ЦТА МНК									
	n=4	n=4	n=14	n=3	n=4	n=14	n=5	n=4	n=10
M±m	36,16±5,62	5,18±1,84	30,34±1,8	33,64±1,08	18,56±2,47	23,06±2,77	8,13±2	24,92±3,69	25,74±5,15
Min	20,44	2	22	32,11	13,3	6	3,99	18,61	7
Max	47,18	10	46	35,73	23	40	15,49	34,9	52
S	11,25	3,68	6,72	1,88	4,94	10,37	4,48	7,38	16,28
U;	0;	0;	18;	0;	22;	7;	0;	18;	5;
P	0,0211*	0,0032*	0,2873	0,0341*	0,5242	0,0783	0,0141*	0,7772	0,0143*
Стимулированная ФГА ЦТА МНК									
	n=5	n=4	n=14	n=4	n=4	n=11	n=4	n=4	n=13
M ±m	41,56±4,59	9,58±2,84	33,54±3,29	59,3±6,2	23,84±3,27	39,67±5,77	44,38±12,31	20,28±5,12	41,95±5,43
Min	27,93	2,44	10,5	50	15,1	12,84	20,05	6,6	11,3
Max	51,92	16,32	51,5	76,62	30,96	66,83	66,74	31,1	77,4
S	10,26	5,67	12,32	12,41	6,55	19,15	24,63	10,23	19,58
U;	0;	1;	20;	0;	9;	9;	3;	8;	26;
p	0,0141*	0,0042*	0,1653	0,0211*	0,0892	0,0893	0,1491	0,0422*	13

Примечания: ИЦА – индекс цитотоксической активности, n – количество обследованных, M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, S – среднеквадратичное отклонение, U – критерий Манна-Уитни, p – уровень значимости между значениями ИЦА: p¹ – женщинами в межгестационный период и во время физиологической беременности, p² – беременными без осложнений и с угрозой прерывания, p³ – женщинами в межгестационный период и беременными с угрозой прерывания, * - достоверность различий при p≤0,05.

активности. Наблюдаемые тенденции более отчетливо представлены в графиках медиан значений спонтанной и стимулированной цитотоксической активности МНК обследованных женщин (рис 1).

Подавление клеточно-зависимого иммунитета и снижение функциональной активности НК в интерфазе «мать-плацента-плод» в первом триместре беременности может лежать в основе механизмов формирования толерантности материнской иммунной системы к клеткам плода [12]. Физиологическая беременность человека сопровождается заметным снижением количества натуральных киллерных клеток периферической крови, в основном за счёт CD56^{lo}CD16+ популяции, что в конечном итоге приводит к понижению цитотоксической активности общего пула МНК [10, 17-19].

Усиление цитотоксической активности возможно при бесплодии или привычном невынашивании беременности [20, 21]. Однако в работах Агнаевой А.О. с соавт. (2017 г.) и Dosiou Ch. et al. (2005 г.) не подтверждена связь ЦТА НК периферической крови и эндометрия, что может быть обусловлено разными подходами и методами исследований. Возможно не dNK, а скорее периферические НК, присутствующие в значительных количествах в матке, обуславливают гестационные потери. Высокая цитотоксическая активность периферических и децидуальных НК-клеток *in vitro* по отношению к клеточной линии К-562 не объясняет устойчивость трофобласта, так как в норме на его поверхности отсутствуют клетки-мишени для НК. Следует учесть, что НК-

активность зависит от множества параметров: от количества и процентного соотношения субпопуляций натуральных киллеров, продукции активных форм перфорина и гранзимов в литических гранулах, способности НК-клеток убивать мишени с помощью механизмов, не связанных с дегрануляцией [6, 10, 11, 22-25].

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в ИЦА НК-клеток в обследованных группах (рис.1), снижение ЦТА НК периферической крови у беременных женщин может рассматриваться как фактор защиты от гестационных потерь.

Клетки врождённого иммунитета участвуют во всех процессах, связанных с гестацией [16]. Ранние стадии физиологической беременности сопровождаются незначительным лейкоцитозом с перераспределением клеточных субпопуляций в периферической крови в сторону снижения общего содержания МНК и с увеличением доли гранулоцитов почти в 1,5 раза [26]. Нейтрофилы наряду с моноцитами/макрофагами осуществляют фагоцитарные функции, но при этом нейтрофилы мигрируют из крови в очаг воспаления значительно быстрее моноцитов. Скорость мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью развивать метаболические процессы («кислородный взрыв») в течение нескольких секунд. Поэтому в рамках острой воспалительной реакции нейтрофилы наиболее приспособлены к осуществлению ранних этапов иммунной защиты [27]. При оплодотворении происходит стимуляция миграции нейтрофилов на слизистые оболочки женского репродуктивного тракта, где

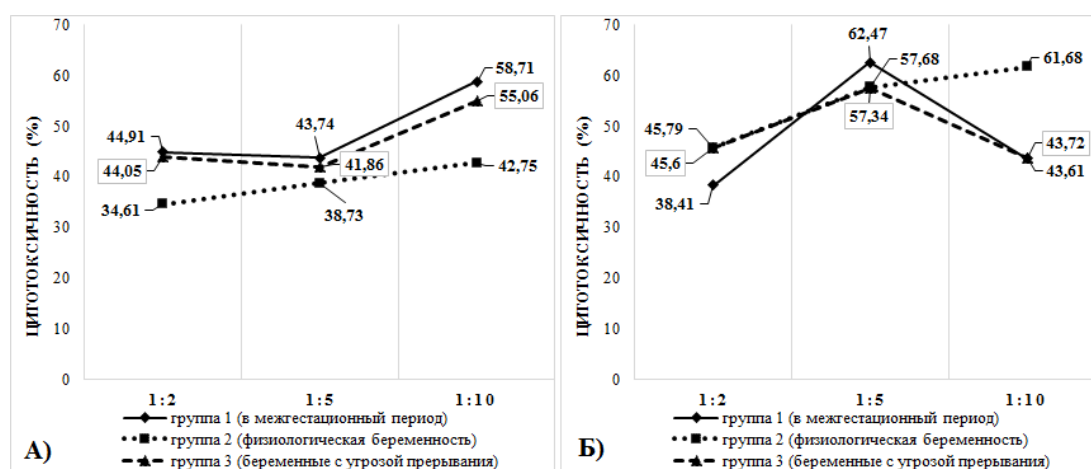


Рис. 1. Медианы цитотоксической активности МНК периферической крови (Кэф:Км 1:2; 1:5; 1:10) беременных женщин без осложнений и с угрозой прерывания беременности в первом триместре в сравнении со здоровыми донорами в межгестационном периоде: А) Спонтанная ЦТА МНК; Б) Стимулированная ФГА ЦТА МНК.

они разрушаются, секретируют антимикробные продукты своих гранул и образуют внеклеточные бактерицидные ловушки, проявляя цитотоксическую активность [16].

Так как в нарушении имплантации, вызванной повреждением спиральных артерий матки, могут участвовать и нейтрофильные гранулоциты, нами тестирована ЦТА интактных и стимулированных ФГА нейтрофилов (табл.2) при тех же соотношениях клеток-мишеней и эффекторных клеток в трёх обследуемых группах женщин.

Уровни спонтанной и стимулированной ЦТА нейтрофилов при 1:2 и 1:5 соотношениях Км:Кэф увеличиваются в той же зависимости, что и для МНК: женщины с физиологической беременностью -> с угрозой ранних репродуктивных потерь -> в межгестационном периоде. Подобная тенденция характерна и для ИЦА, стимулированной ФГА (Км:Кэф 1:2, 1:5 и 1:10).

При угрозе ранних репродуктивных потерь спонтанная ЦТА НФ достоверно выше ($p \leq 0,05$), чем при физиологическом течении беременности (Км:Кэф 1:2) и в межгестационном периоде (Км:Кэф 1:10). Коинкубация с ФГА повышает цитотоксическую активность НФ женщин в большей степени ($p \leq 0,05$) при соотношении 1:5 Км:Кэф. Выявленные тенденции подтверждаются при сравнении медиан ЦТА нейтрофилов (рис. 2).

Повышенная цитотоксическая активность фагоцитов может сопровождаться некрозом

децидуальной оболочки и трофобласта, коагуляционными нарушениями и самопроизвольным прерыванием беременности [28, 29]. Показатели функциональной активности периферических нейтрофилов при угрозе прерывания беременности и преждевременном разрыве плодных оболочек соизмеримы, зависят от срока гестации, но существенно отличаются от неосложнённой беременности [30].

Исследование НК-активности представляет одну из актуальных и наиболее спорных проблем репродуктивной медицины [6], а полученные экспериментальные данные подтверждают целесообразность мониторинга цитотоксической активности МНК и нейтрофилов для получения дополнительных сведений о течении беременности. Изучение механизмов регуляции функциональной активности НК позволит разработать алгоритмы прогнозирования невынашивания беременности и терапевтические подходы к профилактике ранних репродуктивных потерь [31, 32].

Выводы

1. Цитотоксическая активность интактных МНК и НФ у женщин в межгестационном периоде и с верифицированной угрозой ранних репродуктивных потерь повышена, однако достоверные различия по сравнению с физиологической беременностью ($p \leq 0,05$) отмечены для системы нейтрофильных гранулоцитов.

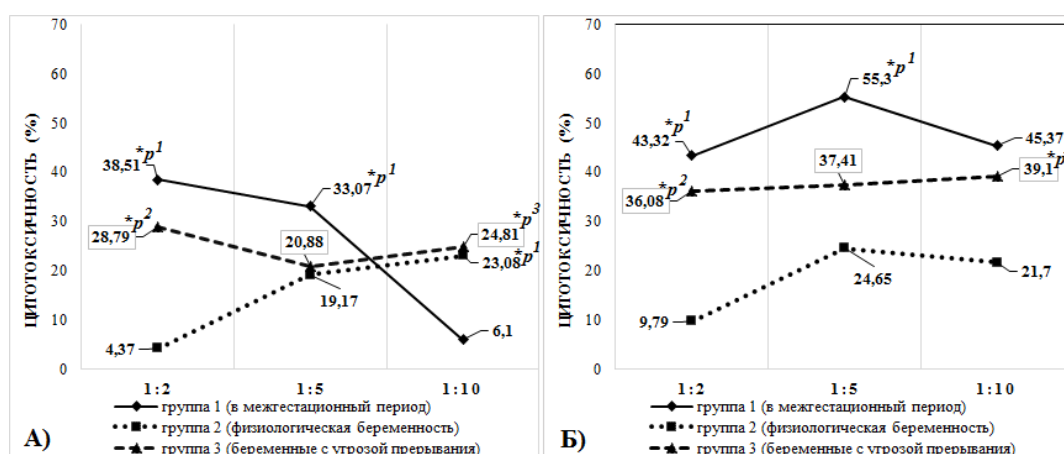


Рисунок 2. Медианы цитотоксической активности НФ периферической крови (Кэф:Км 1:2; 1:5; 1:10) беременных женщин без осложнений и с угрозой прерывания беременности в первом триместре в сравнении со здоровыми донорами в межгестационном периоде: А) Спонтанная ЦТА нейтрофилов; Б) Стимулированная ФГА ЦТА нейтрофилов.

Примечания: p – уровень значимости между значениями ИЦА: p¹ – женщинами в межгестационный период и во время физиологической беременности, p² – беременными без осложнений и с угрозой прерывания, p³ – женщинами в межгестационный период и беременными с угрозой прерывания, * - достоверность различий при $p \leq 0,05$.

2. Повышение ЦТА интактных и стимулированных ФГА нейтрофилов ($p \leq 0,05$) беременных женщин сопряжено с риском ранних репродуктивных потерь.

3. При исследовании ИЦА нейтрофилов и мононуклеарных клеток периферической крови наиболее информативные данные получены при 1:2 и 1:5 соотношениях клеток-мишеней и эффекторов.

Литература

1. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. и соавт. Спонтанная и митогениндуцированная продукция цитокинов в ранние сроки беременности в зависимости от её исходов. Иммунология 2013; том 34; №4: 193-198.
2. Сельков С.А., Павлов О.В. Регуляторные клетки в иммунологических процессах при беременности. Российский иммунологический журнал 2012; том 6; №2: 155.
3. Сотникова Н.Ю., Андиферова Ю.С., Крошкина Н.В. и соавт. Роль клеток врождённого иммунитета в обеспечении успеха беременности на ранних сроках гестации. Журнал акушерства и женских болезней 2013; том 62; №2: 151-159.
4. Кузнецов Р.А., Круглова Л.В. Иммуногистохимические аспекты невынашивания беременности в первом триместре. Российский иммунологический журнал 2012; том 6; №2: 94.
5. Cooper M.A., Fehniger T.A., Turner S.C. et al. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56 bright subset. Blood. 2001; Vol.97: 3146-3151.
6. Агнаева А.О., Беспалова О.Н., Соколов Д.И. и соавт. Роль естественных киллеров (NK-клеток) в репродуктивных потерях. Журнал акушерства и женских болезней 2017; том LXVI; № 3: 143-156.
7. Caligiuri M.A. Human natural killer cells. Blood. 2008; Vol.112; №3: 461-469. doi: 10.1182/blood-2007-09-077438.
8. Tabiasco J., Rabota M., Aguerre-Girr M. et al. Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties. Placenta. 2006; Vol.27: 34-39.
9. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. М.: Медицинская книга; 2003.
10. Dosiou Ch., Giudice L.C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunological perspectives. Endocrine reviews. 2005; Vol.26; №1: 44-62.
11. Муругин В.В., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Применение мультипараметрической проточной цитометрии для одновременной оценки функции и фенотипа NK-клеток. Иммунология. 2012; том 33; №3: 128-133.
12. Бакшеев С., Попова Т., Петропавловская В. и соавт. NK клетки в повседневной практике акушера-гинеколога; 2012.
13. Степанова О.И., Козонов Г.Р., Кузьминых Т.У. и соавт. Влияние факторов, секретируемых тканью плаценты при физиологической беременности и при гестозе, на миграционную активность эндотелиальных клеток линии EA.hy926. Российский иммунологический журнал. 2012; том 6, №2: 162.
14. Ширшев С.В., Некрасова И.В., Горбунова О.Л. и соавт. Значение гормонов репродукции в регуляции NK-клеток. Вестник Пермского университета. 2015; №3: С. 287-292.
15. Курченко А.И., Калинин А.Б., Бисюк Ю.А. Децидуальные NK-клетки: уникальный фенотип и функциональные свойства (обзор). Акушерство. Гинекология. Генетика. 2015; №1: 73-78.
16. Долгушин И.И., Смирнова Т.Г. Роль прогестерона и нейтрофильных гранулоцитов в защите слизистой оболочки репродуктивного тракта. Российский иммунологический журнал. 2012; том 6; №2: 53.
17. Макаров А.И. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; №12: 10-16.
18. Hansen K.A., Opsahl M.S., Nieman L.K. et al. Natural killer cell activity from pregnant subjects is modulated by RU 486. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1992; Vol.166; №1: 87-90.
19. Малиновская В.В., Дмитриева Е.В. Иммунотерапевтическое действие препарата виферон в комбинированной терапии смешанных урогенитальных инфекций у беременных. Российский иммунологический журнал. 2012; том 6; №2: 112-114.
20. Matsubayashi H., Suzuki T., Arai T. et al. Increased natural killer-cell activity is associated with infertile women. American Journal of Reproductive Immunology. 2001; Vol.46; №5: 318-322.
21. Малышкина А.И., Можаяева Т.А., Воронин Д.Н. Особенности реакций врождённого иммунитета у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках. Российский иммунологический журнал. 2010; том 4; №4: 407-408.
22. King A., Birkby C., Loke Y.W. Early human decidual cells exhibit NK activity against the K562 cell line but not against first trimester trophoblast. Cellular immunology. 1989; Vol.118; №2: 337-344.
23. Ferry B.L., Sargent I.L., Starkey P.M. et al. Cytotoxic activity against trophoblast and choriocarcinoma cells of large granular lymphocytes from human early pregnancy decidua. Cellular immunology. 1991; Vol.132; №1: 140-149.
24. King A., Kalra P., Loke Y.W. Human trophoblast cell resistance to decidual NK lysis is due to lack of NK target structure. Cellular immunology. 1990; Vol.127; №2: 230-237.
25. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002; том 1; №2: 19 - 26.
26. Рыбина И.В., Лагерева Ю.Г. Состояние адаптивного и врождённого иммунитета на ранних сроках физиологической и неразвивающейся беременности. Российский иммунологический журнал. 2014; том 8; №3: 460-463.
27. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
28. Хашукоева А.З., Никулин Б.А., Маматиева М.А., и соавт. Особенности метаболического резерва фагоцитов и антиоксидантной активности крови при привычном невынашивании беременности в I триместре. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2009; №4: 22-26.
29. Сельков С.А., Павлов О.В. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; том 59; №1: 122-130.
30. Павлов А.В., Панова И.А., Сотникова Н.Ю. и соавт. Особенности функционального состояния нейтрофилов периферической крови женщин с угрозой прерывания беременности в III триместре. Сборник научных трудов и материалов республиканской научно-практической «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности». Минск. 2009: 127-131.
31. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции NK-клеток человека. Иммунология. 2012; том 33; № 4: 220-224.
32. Левкович М.А., Нефедова Д.Д., Цатурян Л.Д. и соавт. Иммунологические аспекты проблемы невынашивания беременности. Современные проблемы науки и образования; 2016.

Сведения об авторах:

Татаркова Елена Анатольевна. Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 593810, e-mail: wargmwild@yandex.ru

Тугуз Аминат Рамазановна. Доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники, заведующая иммуногенетической лабораторией НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 593810, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Цикуниб Анджела Ахмедовна. Врач акушер-гинеколог Майкопской городской клинической больницы, заведующая акушерским отделением патологии беременности №2 (малых сроков), Майкоп, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Шумилов Дмитрий Сергеевич. Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 593810, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Смольков Иван Владимирович. Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 593810, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Сахтарьек Зарема Нальбиевна. Врач генетик, заведующая медико-генетической консультацией консультативно-диагностической поликлиники Майкопской городской клинической больницы, Майкоп, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Поступила 20.03.2018 г.