

Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа

М.П.Костинов^{✉1}, Е.А.Хромова¹, А.А.Сависко², А.М.Костинова³

¹ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова. 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а;

²ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29;

³ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, к. 2

Обсуждаются изменения состава иммунокомпетентных клеток во время беременности, которые являются адаптивными в репродуктивной системе. Несостоятельность процессов модуляции иммунных реакций со стороны материнского организма при присоединении бактериальной или вирусной инфекции ведет к значительному дисбалансу в иммунной системе женщины, что отражается на течении периода гестации и постнатальном развитии ребенка. Проведенные исследования, касающиеся профилактики респираторных инфекций путем применения инактивированных вакцин против гриппа, доказали их эффективность и безопасность. Тем не менее обсуждается возможность существования различия механизмов поствакцинального иммунного ответа при введении безадыювантных и адъювантных современных вакцин против гриппа, определяющих роль в правильном подборе вакцинных препаратов в зависимости от триместра беременности.

Ключевые слова: беременность, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины, вакцины против гриппа.

✉vaccinums@gmail.com

Для цитирования: Костинов М.П., Хромова Е.А., Сависко А.А., Костинова А.М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 59–62.

Features of the immune system functioning during physiological pregnancy and their relationship with vaccination against influenza

M.P.Kostinov^{✉1}, E.A.Khromova¹, A.A. Savisko², A.M.Kostinova³

¹I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. 105064, Russian Federation, Moscow, Malyy Kazenny per., d. 5a;

²Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevskii per., d. 29;

³Institute of Immunology. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 24, k. 2

The changes in the consist of immune cells which are adaptive in the reproductive system during pregnancy are discussed. An insolvency of modulation of immune responses on the part of the mother's body if accompanied by bacterial or viral infection leads to a significant imbalance in the immune system of women, which is reflected in gestation and the postnatal development of the child. Studies concerning the prevention of respiratory infections with the help of inactivated influenza vaccines have proved their efficacy and safety but still it is has been discussing the possibility of the existence of different mechanisms of post-vaccination immune response after immunization with unadjuvanted and adjuvanted influenza vaccines depending on the trimester. However, the possibility of the existence of different mechanisms of post-vaccination immune response when administered adjuvanted and unadjuvanted influenza vaccines is still examining. An answer on this question will help to make the proper selection of vaccines according to the trimester of pregnancy.

Key words: pregnancy, cellular and humoral immunity, cytokines, influenza vaccines.

✉vaccinums@gmail.com

For citation: Kostinov M.P., Khromova E.A., Savisko A.A., Kostinova A.M. Features of the immune system functioning during physiological pregnancy and their relationship with vaccination against influenza. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 59–62.

С момента публикации результатов классических исследований Р.Медавар и соавт. (1953 г.), состояние беременности рассматривают как уникальную модель иммунологической толерантности организма матери по отношению к генетически чужеродному плоду [1–3], и присуждение в 1960 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие феномена иммунологической толерантности является, среди прочего, признанием исключительной роли иммунных механизмов в развитии и сохранении беременности.

Состояние иммунной системы беременной и плода является важнейшей проблемой современного акушерства. Эмбрион и плод человека получают от отца 50% генетической информации, которая чужеродна для организма матери. Другая половина генетической информации плода является общей для него и матери. Плод рассматривается как генетически «полусовместимый трансплантат» по отношению к организму беременной женщины [4].

Во время беременности отмечают изменение количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток периферической крови, которые являются адаптивными в репродуктивной системе. В течение всего срока беременности одними исследователями выявлено уменьшение абсолютного количества Т-лимфоцитов и их основных разновидностей (CD4 и CD8) [5], другими установлена тенденция роста количества Т-лимфоцитов, которая достигает степени достоверности в III триместре, при этом в I триместре превалирует рост Т-цитотоксической субпопуляции, а

во II и III триместре – равномерный рост обеих эффекторных субпопуляций по балансу соотношения CD4+/CD8+ [6]. Некоторые из исследователей не обнаружили значимых изменений при беременности в отношении Т-, В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, хотя тоже отмечают, что абсолютное количество этих клеток подвержено определенным колебаниям. Повышение количества лимфоцитов, характерное для беременности, не имеет существенного значения в процессах иммуномодуляции [7]. В каждом из триместров достоверно снижалась численность В-лимфоцитов. В результате пропорция существенно смещалась в пользу Т-лимфоцитов в сопоставлении с «нормой» небеременных [6].

В I триместре обнаружена диссоциация относительного числа клеток поздней фазы активации и численности клеток, экспрессирующих молекулы адгезии. Уменьшение относительного содержания лимфоцитов CD3+HLA-DR+ при росте численности лимфоцитов с рецепторами CD11b+, CD11c+ отображает адгезию активных клеток и их кумуляцию на дециду-трофобластическом уровне [6]. Низкое содержание клеток с активационными маркерами в I триместре описано для CD45+RO, CD69+, CD71+ и маркеров HLA II класса [8].

Критерием эффективности контроля за поступлением плодных антигенов в кровотоки матери и отсутствия их «возмущающего» воздействия на иммунный гомеостаз во II–III триместрах явилось уменьшение общего числа зрелых лимфоцитов и «клеток памяти», их числа среди Т-клеток

CD4+, CD8+, определившее увеличение в III триместре соотношения CD45RA+/CD45RO в пользу клеток «наивного фенотипа» (CD45RA+), и синхронное снижение числа клеток поздней активации (HLA-DR+) и зрелых эффекторных клеток и Т-клеток памяти.

Снижение числа В-лимфоцитов при беременности сопровождается достоверным ростом уровня иммуноглобулинов (Ig) первичного иммунного ответа в I триместре. В обеспечении иммунного гомеостаза активно участвуют эффекторные механизмы гуморального ответа, о чем свидетельствует повышение активности системы комплемента, обеспечивающей лизис клеток, меченных антителами «как чужое», элиминацию растворимых антигенов в составе циркулирующих иммунных комплексов [6]. Однако другие исследователи отмечают, что во время беременности гуморальное звено иммунитета существенно не меняется (Ig A, IgM) за исключением концентрации IgG, который уменьшается в конце беременности в результате его перехода через плаценту. Также не претерпевает выраженных изменений система комплемента. Следовательно, организм беременной не только адекватно отвечает на антигенную стимуляцию плода, но и вырабатывает антитела, связывающие антигены отцовского происхождения [7].

На эффективность системы элиминации чужеродных антигенов указывают рост численности нейтрофилов (фагоцитарное звено), повышение их функциональной активности в НСТ-тесте.

Взаимодействие иммунных механизмов подчеркивает тенденция роста численности корреляционных связей к концу беременности при уменьшении доли отрицательных зависимостей, что отражает общий принцип функционирования структур организма по типу «переменяющейся активности» [9]. Происходит изменение значимости отдельных иммунологических показателей и качественного состава совокупностей в разные триместры беременности с преобладанием CD3+-популяции в III триместре. Следовательно, динамика информативности показателей лейко- и лимфоцитарного пула в течение беременности, смена информационного лидера, поляризация иммунного ответа к III триместру с превалированием Т-клеточного звена, снижением В-лимфоцитов отражают динамическое равновесие, свойственное для самого понятия «гомеостаз». Уменьшение интенсивности образования корреляций в I триместре по сравнению с донорами оценивается как состояние физиологической иммуносупрессии. Увеличение общего числа связей и межсистемных корреляций во II и особенно III триместре демонстрирует сопряженность разных компартментов иммунной системы при большем напряжении ее функций при росте метаболической и антигенной нагрузки. Их наибольшее число в III триместре является признаком максимальной и оптимальной напряженности иммунного гомеостаза по сравнению с более ранними этапами [6]. У беременных сохранен динамический антиген-специфический иммунный ответ Т-лимфоцитов, которые отвечают за клеточное звено иммунного ответа. Большое число пролиферирующих Т-лимфоцитов в крови беременной женщины определяется уже на 9–10-й неделе после зачатия. Эти изменения достигают максимума во II триместре. После 30 нед беременности почти все пролиферирующие клетки исчезают. К моменту родов уровень Т-лимфоцитов возвращается к нормальным значениям. Т-лимфоциты матери распознают антигены плода – антиген-специфический иммунный ответ приводит к увеличению и накоплению определенных видов Т-лимфоцитов [5].

Динамика продукции цитокинов в значительной степени зависит от места локализации клеток-продуцентов. На системном уровне в начале беременности происходит резкое увеличение продукции провоспалительных цитокинов, в конце беременности активность периферических фагоцитов падает. На локальном уровне в начале беременности про-

исходит угнетение синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, в конце гестационного периода – его усиление.

Во время всей беременности отмечается индукция реакций, направленных на сдерживание воспаления, наблюдается высокий уровень рецепторного антагониста интерлейкина (ИЛ)-1 и растворимой формы рецептора ИЛ-1 II типа, которые препятствуют взаимодействию цитокина с соответствующим рецептором [5]. Соотношение ИЛ-2/ИЛ-4 является ведущим механизмом, определяющим тип иммунного ответа. Превалирование при неосложненной беременности Т-лимфоцитов и уровня ИЛ-2 отражает формирование ИЛ-2-зависимой поляризации иммунного ответа [6].

Иммунные механизмы

В свете современных представлений в иммунологии репродукции наибольшее значение имеют иммунные механизмы, опосредуемые субпопуляциями регуляторных Т-лимфоцитов и лимфоцитов Th17 [22]. В настоящее время считается доказанным, что регуляторные Т-клетки (Treg) поддерживают иммунологическую толерантность, участвуют в подавлении иммунного ответа на его заключительных стадиях, а также предотвращают развитие аутоиммунных заболеваний и отторжение трансплантата [5]. Среди Т-хелперов выделяют 3 субпопуляции Treg:

- Treg – фенотип CD4+CD25 (естественные – nTreg и периферические – pTreg).
- Treg 1-го типа (Tr1) – синтезируют ИЛ-10, происходят ингибирование Th1-ответа и снижение уровня провоспалительных цитокинов.
- Т-хелперы 3-го типа (Th3) – ингибируют пролиферацию и активацию эффекторных Т-клеток, индуцируют дифференцировку Foxp3+-регуляторных клеток.

Одной из наиболее изученных популяций являются так называемые естественные регуляторные клетки тимусного происхождения (nTreg) с поверхностным фенотипом CD4+CD25+ и конститутивной экспрессией транскрипционного фактора Foxp3 (forkhead box p3), ответственного за их регуляторную активность. Иммунорегуляторная функция nTreg реализуется посредством секреции цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) и ИЛ-10, и контактного взаимодействия с эффекторными Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками. Для популяции Treg характерно проявление анергии при их прямой стимуляции через Т-клеточный рецептор (TCR). Помимо естественного пути образования Treg с идентичными фенотипическими характеристиками могут формироваться из периферических CD4+CD25-лимфоцитов, не обладавших изначально супрессорной активностью (pTreg). Также можно встретить обозначение «индуцированные Treg» (iTreg). Они формируются при воздействии ИЛ-2 и других факторов микроокружения, приводящих к экспрессии Foxp3. Важнейшим дифференцировочным фактором pTreg является ТФР- β , однако дополнительная стимуляция клеток CD25 – предшественников провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-6, определяет иное направление дифференцировки. Считается, что nTreg-клетки подавляют развитие аутоиммунитета, а pTreg способны контролировать разнообразные реакции «периферического» иммунного ответа, они ограничивают иммунный ответ на чужеродные антигены, в частности уменьшают ответ материнской иммунной системы на антигены отцовского происхождения. Способность клеток nTreg и pTreg к подавлению провоспалительных Т-клеточных реакций часто связана с кооперацией указанных клеточных субпопуляций [5, 10–13].

Популяцию Tr1 исходно охарактеризовали в экспериментах на мышах как Treg, синтезирующие ИЛ-10. Их основными отличиями от Treg являются способность отвечать на активацию через TCR и отсутствие экспрессии маркеров CD25+Foxp3+ даже после стимуляции антигенами. Регуляторная функция Tr1 опосредуется локальным синтезом

ИЛ-10, ведущим к ингибированию ответов Th1-клеток и снижению уровня продукции провоспалительных цитокинов антигенпрезентирующими клетками.

Th3, изученные преимущественно с использованием мышиных моделей, также обладают характеристиками регуляторных клеток. Было показано, что Th3-клетки, ингибирующие пролиферацию и активацию эффекторных Т-клеток, индуцируют дифференцировку Foxp3⁺-регуляторных клеток и таким образом способствуют поддержанию периферической толерантности.

Th17 представляет собой особую субпопуляцию Т-лимфоцитов CD4⁺, отличную от обсуждавшихся ранее Th1 и Th2, а также других, менее изученных типов хелперных клеток. Лимфоциты Th17 и продуцируемые ими провоспалительные цитокины участвуют в реализации защитных механизмов против вне- и внутриклеточных бактериальных агентов, при грибковых и вирусных инфекциях. Однако они могут способствовать развитию избыточной воспалительной реакции и деструкции тканей. ТФР-β, являющийся фактором дифференцировки Treg, также играет ключевую роль в формировании Th17-клеточных клонов. Направление дифференцировки клеток-предшественников определяется наличием костимулирующих факторов, в роли которых выступают провоспалительные цитокины ИЛ-6, а также ИЛ-1β и фактор некроза опухоли α (ФНО-α). В отсутствие провоспалительных факторов ТФР-β обеспечивает дифференцировку клеток-предшественников в Treg; напротив, сочетанное воздействие ТФР-β и ИЛ-6, а также других провоспалительных цитокинов приводит к их дифференцировке в клетки Th17. Таким образом, Treg- и Th17-клеточная дифференцировка имеет реципрокный характер, что находит отражение в балансе иммуносупрессорных и провоспалительных иммунных механизмов. Роль Th17-механизмов и баланса Treg/Th17 при беременности недавно стала предметом пристального изучения [3, 14–17]. Однако до настоящего времени опубликованы результаты небольшого количества исследований, и зачастую они оказываются противоречивыми. ИЛ-17 был выявлен в клетках трофобласта и плацентарных макрофагах при физиологической беременности, прерывании беременности и при хорионаденоме. При этом культуральная жидкость клеток трофобласта подавляла секрецию *in vitro* ИЛ-17 лимфоцитами периферической крови [18]. ИЛ-17 увеличивает выработку прогестерона, что, напротив, может способствовать успешному вынашиванию беременности.

Данные о числе клеток Th17 при беременности носят противоречивый характер. Так, по данным B.Santner-Nanan и соавт. [19], доля клеток Th17 периферической крови у женщин в III триместре беременности значительно ниже, чем у небеременных. Напротив, A.Nakashima и соавт. [20] не выявили изменения числа клеток Th17 в периферической крови при беременности, однако их количество в децидуальной ткани было выше, чем в периферической крови. Эти данные согласуются с результатами L.Hee и соавт. [21], не обнаружившими изменения концентрации ИЛ-17 в сыворотке при нормальной беременности. Авторы сообщают о снижении концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови в случаях преждевременных родов. В отличие от этих данных, E.Martinez-Garcia и соавт. [15] сообщают о повышении концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови в течение всей беременности, при этом наибольший уровень цитокина был отмечен в III триместре.

Содержание клеток Th17 в децидуальной ткани оказалось значительно выше, чем в периферической крови. Возможно, это связано с тем, что полость матки не является абсолютно стерильной, и Th17-опосредованные иммунные механизмы могут участвовать в обеспечении защиты от инфекционных агентов.

Таким образом, представленные в литературе сведения указывают на несомненное участие Th17-хелперных клеток и ИЛ-17 в иммунорегуляции как в случае физиологической беременности, так и при различных вариантах патологии [22].

С ранних сроков гестации установлены преобладание процессов позитивной активации иммунокомпетентных клеток (по соотношению маркеров готовности к пролиферации – CD25, CD71 или апоптозу – CD95), увеличение уровня экспрессии молекул адгезии (CD11b, CD54), усиление продукции цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-2, ФНО-α) и белков острой фазы (С-реактивного белка, лактоферрина, α₁-антитрипсина, α₂-макроглобулина) [23–25]. С учетом полученных данных на смену сложившемуся стереотипу интерпретации иммунологических сдвигов при беременности как иммуносупрессии приходит представление процесса гестации в качестве постоянного непрерывного диалога двух генетически различающихся организмов по принципу «стимул – реакция». Посредником в этой динамической системе являются медиаторы межклеточного взаимодействия, которые осуществляют взаимосвязь с другими регуляторными системами организма и контролируют функциональное состояние всех звеньев иммунного гомеостаза. Несостоятельность процессов модуляции иммунных реакций со стороны материнского организма приводит к преобладанию процессов негативной активации иммунокомпетентных клеток, переключению на Th1-зависимый иммунный ответ и гиперпродукции первичных и вторичных медиаторов межклеточного взаимодействия [26].

Исходя из представленных источников литературы, изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета при физиологической и патологической беременности разнообразны и зависят от ряда факторов. Присоединение бактериальной или вирусной инфекции к физиологической беременности ведет к значительному дисбалансу в иммунной системе женщины, что находит отражение не только на течении периода гестации, но и на развитии ребенка в постнатальном периоде. Профилактика респираторных инфекций и особенно вакцинация в периоде гестации имеют особое значение, что указано в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и других международных медицинских сообществ. Вакцинация является одним из способов снижения заболеваемости, осложнений после перенесенных заболеваний и летальности как у беременных, так и у новорожденных детей. Наибольшее применение, в силу своей высокой эффективности и малой реактогенности, получили инактивированные противогриппозные вакцины, содержащие фрагменты вируса гриппа, а также лизосомы и адьюванты. Если в общей популяции у взрослых и детей безопасность их применения не вызывает сомнений, то применение данных вакцин у беременных может вызывать опасение по поводу их безопасности. Проведенные исследования в Научно-исследовательском институте вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова показали, что применение вакцин против гриппа, адьювантных и безадьювантных, у беременных на II и III триместрах является безопасным и эффективным [27]. Тем не менее проведение вакцинации женщин во II триместре беременности стандартной дозой (0,5 мл) иммуноадьювантных препаратов (МоноГриппол плюс и Гриппол плюс), содержащих по 5 мкг вакцинных штаммов – A(H1N1), A(H3N2), B и иммуноадьювант азокси-мера бромид – 500 мкг; по иммуногенности и длительности сохранения поствакцинальной серопротекции у самих женщин и их младенцев предпочтительнее вакцинации в III триместре гестации. В то же время безадьювантная субъединичная вакцина против гриппа формирует более выраженный гуморальный иммунитет к штаммам вирусного гриппа при ее введении на поздних сроках гестации. Можно предположить, что различия в синтезе поствакцинальных антител среди вакцинированных связаны с механизмом действия иммуноадьювантных вакцин, который вообще ранее не исследовался, тем более у беременных.

Имеются сообщения по изучению *in vitro* действия инактивированных вакцин против гриппа на активность генов врожденного и адаптивного иммунитета (TLR-3, TLR-4, B2M),

Dicer1-гена РНК-интерференции, продукцию цитокинов (ИФН I и II типа, регуляторных ИЛ-10 и ИЛ-17, провоспалительных факторов ИЛ-1 β , ФНО- α) в клетках крови человека. Вакцина Гриппол преимущественно стимулирует ген TLR-4, активирует гены TLR-3, B2M и Dicer1. Вакцина Инфлювак в большей степени индуцирует ген TLR-3 и в меньшей степени TLR-4, не влияет на экспрессию генов B2M и Dicer1. Сплит-вакцина Ваксигрип – самый сильный стимулятор генной активности в низких дозах. Его основными мишенями являются TLR-3, B2M. Все инактивированные вакцины – индукторы высокого уровня интерферона (ИФН)- γ и низкого уровня ФНО- α и не индуцируют ИЛ-17. Дополнительно Гриппол стимулирует секрецию ИЛ-1 β , а Ваксигрип – ИФН- α . Субъединичные вакцины Гриппол и Инфлювак, содержащие очищенные гематоглиутинины вируса гриппа, индуцируют в клетках крови синтез ИЛ-10 [28]. Также *in vitro* в крови человека изучено влияние иммуномодулятора рибонуклеат натрия в сочетании с вакцинами против гриппа, где показана стимуляция генов-рецепторов врожденного и адаптивного иммунитета и основные иммунорегуляторные факторы: ИФН- γ , ИФН- α , ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-10 [29].

Заключение

Исследование параметров клеточного звена, цитокинового профиля и молекулярно-клеточных механизмов действия активации генов-рецепторов врожденного и адаптивного иммунитета при вакцинации против гриппа беременных на различных триместрах гестации с использованием современных адъювантных вакцин представляет интерес в раскрытии механизмов формирования поствакцинального иммунного ответа.

Это необходимо, поскольку будущее вакцинопрофилактики гриппа состоит в использовании препаратов, содержащих адъюванты с целью уменьшения антигенной нагрузки на организм и увеличения интенсивности продукции антител в протективных значениях в короткие сроки после прививки. С другой стороны, все большее число населения имеет различные изменения в иммунном статусе, из-за чего введение обычных (безадъювантных) вакцин не способно продублировать защитный уровень антител к вирусу гриппа. К этой категории относятся и женщины с физиологическим течением беременности, у которых имеется транзитное функциональное нарушение всех звеньев иммунитета. Хотя доказана безопасность вакцинации против гриппа беременных, вопросы изучения механизмов формирования специфического иммунитета, особенно с применением нового поколения адъювантных вакцин, остаются открытыми и являются одними из приоритетных для доказательства иммунологической и эпидемиологической эффективности иммунизации. Это позволит увеличить иммунную прослойку к вирусу гриппа среди беременных, значительно снизить заболеваемость, осложненное течение беременности, риск летальных исходов среди беременных и новорожденных.

Литература/References

1. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности: предпосылки для фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002; 2: 19–26. / Tapil'skaia N.I. Rol' immunnnoi sistemy v patogeneze nevynashivaniia beremennosti: predposylki dlia farmakologicheskoi korektsii. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2002; 2: 19–26. [in Russian]
2. Steinborn A et al. Pregnancy-associated diseases are characterized by the composition of the systemic regulatory T-cell (Treg) pool with distinct subsets of Tregs. Clin Exp Immunol 2012; 167 (1): 84–98.
3. Warning JC, McCracken SA, Morris JM. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. Reproduction 2011; 141: 715–24.
4. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. М.: Медицина, 1991. / Savel'eva G.M., Fedorova M.V., Klimentenko P.A., Sichinava L.G. Platsentarnaiia nedostatochnost'. M.: Meditsina, 1991. [in Russian]

5. Казимирко Н.К. и др. Иммунология физиологической беременности. Молодой ученый. 2014; 3 (6): 132–7. / Kazimirko N.K. i dr. Immunologiya fiziologicheskoi beremennosti. Molodoi uchenyi. 2014; 3 (6): 132–7. [in Russian]
6. Севостьянова О.Ю., Теплова С.Н., Радзинский В.Е. Иммунный гомеостаз в динамике неосложненной беременности. Вестн. РУДН. Акушерство и гинекология. 2005; 4 (32): 39–42. / Sevostianova O.Yu., Teplova S.N., Radzinskii V.E. Immunnyi gomeostaz v dinamike neoslozhnennoi beremennosti. Vestn. RUDN. Akusherstvo i ginekologiya. 2005; 4 (32): 39–42. [in Russian]
7. Смирнова Т.Л., Портнова Е.В., Сергеева В.Е. Иммунитет и беременность. Вестн. Чувашского университета. 2009; 2: 79–85. / Smirnova T.L., Portnova E.V., Sergeeva V.E. Immunitet i beremennost'. Vestn. Chuvashskogo universiteta. 2009; 2: 79–85. [in Russian]
8. Сухих Т.Т., Верясов В.Н., Ванько Л.В. Иммунология беременности. В кн.: Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: V конгресс. Т. I. М., 2002; с. 398–419. / Sukhikh T.G., Veriasov V.N., Van'ko L.V. Immunologiya beremennosti. V kn.: Sovremennye problemy allergologii, immunologii i immunofarmakologii: V kongress. T. I. M., 2002; с. 398–419. [in Russian]
9. Саркисов Д.С. Очерки общей патологии. М.: Медицина, 1988. / Sarkisov D.S. Ocherki obshchei patologii. M.: Meditsina, 1988. [in Russian]
10. Costantino CM, Baecher-Allan CM, Hafler DA. Human regulatory T cells and autoimmunity. Eur J Immunol 2008; 38: 4: 921–4.
11. Dat Q, Tran TGF- β : the sword, the wand, and the shield of FOXP3+ regulatory T cells. J Mol Cell Biol 2012; 4: 29–37.
12. Murai M et al. Regulatory T-cell stability and plasticity in mucosal and systemic immune systems. Mucosal Immunol 2010; 3 (5): 443–9.
13. Toda A, Piccirillo CA. Development and function of naturally occurring CD4+CD25+regulatory T-cells. J Leukoc Biol 2006; 80: 458–70.
14. Lee SK et al. An imbalance in interleukin-17-producing T and Foxp3+ regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. Hum Reprod 2011; 26 (11): 2964–71.
15. Martinez-Garcia EA et al. IL-17 increased in the third trimester in healthy women with term labor. Am J Reprod Immunol 2011; 65 (2): 99–103.
16. Nakashima A et al. Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases. Am J Reprod Immunol 2010; 64 (1): 4–11.
17. Saito S et al. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. Am J Reprod Immunol 2010; 63: 601–10.
18. Liu F et al. Placental trophoblasts shifted Th1/Th2 balance toward Th2 and inhibited Th17 immunity at fetomaternal interface. APMIS 2011; 119 (9): 597–604.
19. Santner-Nanan B et al. Systemic Increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. J Immunol 2009; 183: 7023–30.
20. Nakashima A et al. Circulating and decidua Th17 cell levels in healthy pregnancy. Am J Reprod Immunol 2010; 63 (2): 104–9.
21. Hee L et al. Low serum interleukin-17 is associated with preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scandinavica 2011; 90: 92–6.
22. Макарьев А.И. и др. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2012; 5: 10–6. / Makarkov A.I. i dr. Osobennosti T-kletchnoi immunoregulatsii pri nevynashivanii beremennosti: evolutsiia paradigmy. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2012; 5: 10–6. [in Russian]
23. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Черданцева Г.А. Экспрессия маркеров активации иммунной системы в ранние сроки беременности. Иммунология. 2004; 6: 377–8. / Gazieva I.A., Chistiakova G.N., Cherdantseva G.A. Ekspressiia markerov aktivatsii immunnnoi sistemy v rannie sroki beremennosti. Immunologiya. 2004; 6: 377–8. [in Russian]
24. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. Содержание белков острой фазы в динамике физиологически протекающей беременности. Клин. лабораторная диагностика. 2006; 4: 20–2. / Chistiakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I. Soderzhanie belkov ostroi fazy v dinamike fiziologicheskii protekaushchei beremennosti. Klin. laboratornaia diagnostika. 2006; 4: 20–2. [in Russian]
25. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. и др. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности. Цитокины и воспаление. 2007; 6 (1): 3–8. / Chistiakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I. i dr. Otsenka tsitokinovogo profilia pri fiziologicheskoi i patologicheskii protekaushchei beremennosti. Tsitokiny i vospalenie. 2007; 6 (1): 3–8. [in Russian]
26. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Прогнозирование перинатальной патологии с использованием иммунологических показателей. Вестн. уральской мед. науки. 2008; 1 (19): 78–80. / Gazieva I.A., Chistiakova G.N. Prognozirovaniye perinatal'noi patologii s ispol'zovaniem immunologicheskikh pokazatelei. Vestn. uralskoi med. nauki. 2008; 1 (19): 78–80. [in Russian]
27. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных. Руководство для врачей. М., 2013. / Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. Vaksinoprofilaktika grippa u beremennykh. Rukovodstvo dlia vrachei. M., 2013. [in Russian]
28. Соколова Т.М. и др. Вакцины «Гриппол», «Ваксигрип» и «Инфлювак» – индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014; 5: 37–43. / Sokolova T.M. i dr. Vaksiny "Grippol", "Vaksigrip" i "Influvak" – induktory genov faktorov vrozhdennogo i adaptivnogo immuniteta v kletkakh krovi cheloveka. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2014; 5: 37–43. [in Russian]
29. Соколова Т.М. и др. Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата «Рибонуклеат Натрия» и его комбинаций с гриппозными вакцинами *in vitro*. Молекулярная медицина. 2015; 1: 12–7. / Sokolova T.M. i dr. Stimulatsiia ekspressii genov signal'nykh retseptorov i induktsiia sinteza tsitokinov v kletkakh krovi cheloveka pri deistvii preparata "Ribonukleat Natriia" i ego kombinatsii s grippoznymi vaksinami *in vitro*. Molekuliarnaiia meditsina. 2015; 1: 12–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костинов Михаил Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова. E-mail: vaccinums@gmail.com
Хромова Екатерина Александровна – мл. науч. сотр., аспирант ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова. E-mail: kate.khromova@mail.ru
Сависько Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО РосГМУ. E-mail: Annasav@mail.ru
Костинова Аристида Михайловна – ординатор ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии. E-mail: aristika_kostino@mail.ru