

myocarditis. *Cell. Moll. Life Sci.* 2000; 57 (4): 552–560. DOI: 10.1007/PL00000717.

32. Wucherphenning K.W. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J. Clin. Invest.* 2001; 108 (8): 1097–1104. DOI: 10.1172/JCI14235.

33. Cusick M.F., Libbey J.E., Fujinami R.S. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2012; 42: 102–111. DOI: 10.1007/s 12016-011-8294-7.

34. Rose N.R., Mackay I.R. Molecular mimicry: a critical look at exemplary instances in human diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2001; 57 (4): 542–551. DOI: 10.1007/PL00000716.

35. Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., Whitton J.L. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (1): 80–94. DOI: 10.1128/CMR.19.1.80-94.2006.

36. Plotz P.H. Autoantibodies are anti-idiotypic antibodies to antiviral antibodies. *Lancet.* 1983; 322 (8354): 824–826.

37. Weremeichik H., Moraska A., Herzum M. et al. Naturally occurring anti-idiotypic antibodies — mechanisms for autoimmunity and immunoregulation? *Eur. Heart J.* 1991; 12 (Suppl. D): 154–157.

38. Sundberg E.J., Deng L., Mariuzza R.A. TCR recognition of peptide/MHC class II complexes and superantigens. *Semin. Immunol.* 2007; 19 (4): 262–271. DOI: 10.1016/i.s.mim.2007.04.006.

39. Getts D.R., Chastain E.M., Terry R.L., Miller S.D.

Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol. Rev.* 2013; 255 (1): 197–209. DOI: 10.1111/imr.12091.

40. Dar S.A., Janahi E.M., Haque S. et al. Superantigens influence in conjunction with cytokine polymorphism potentiates autoimmunity in systemic lupus erythematosus patients. *Immunol. Res.* 2016; 64 (4): 1001–1012. DOI: 10.1007/s12026-015-8768-4.

41. Dar S.A., Das S., Bhattacharya S.N. et al. Possible role of superantigens in inducing autoimmunity in pemphigus patients. *J. Dermatol.* 2011; 38 (10): 980–987. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01253.x.

42. Mills K.H.G. TLR-dependent T-cell activation in autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (12): 807–822. DOI: 10.1038/nri3095.

43. Owens G.P., Bennett J.L. Trigger, pathogen, or bystander: the complex nexus linking Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J.* 2012; 18 (9): 1204–1208. DOI: 10.1177/1352458512448109.

44. Masters S.L. Specific inflammasomes in complex diseases. *Clin. Immunol.* 2013; 147 (3): 223–228. DOI: 10.1016/j.clim.2012.12.006.

45. Kleinewietfeld M., Hafler D.A. The plasticity of human Treg and Th17 cells and its role in autoimmunity. *Semin. Immunol.* 2013; 25 (4): 305–312. DOI: 10.1016/j.simm.2013.10.009.

46. Pendegraft W.F., Badhwar A.K., Preston G.A. Autoantigen complementarity and its contributions to hallmarks of autoimmune disease. *J. Theor. Biol.* 2015; 375: 88–94. DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.12.006.

УДК 618.2: 618.5: 616-097

© 2017 Замалева Р.С. и соавторы

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЕСТЕСТВЕННЫХ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

Розалия Семёновна Замалева¹, Наталия Александровна Черепанова^{2*},
Анастасия Владимировна Фризина², Светлана Викторовна Букатина³,
Дмитрий Владимирович Фризин²

¹Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

²Волжская центральная городская больница, г. Волжск, Россия;

³Звениговская центральная районная больница, г. Звенигово, Россия

Поступила 24.04.2017; принята в печать 12.05.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-591

Естественные регуляторные аутоантитела (иммуноглобулины класса G) служат одним из инструментов контроля иммунной системы над антигенно-молекулярным гомеостазом организма. Принимая во внимание трансплацентарное проникновение иммуноглобулинов класса G, определение и анализ содержания аутоантител при беременности способствует пониманию иммунопатологических процессов, лежащих в основе нормального и нарушенного течения гестации. Тема аутоантител становится всё более актуальной из-за изменения парадигмы современной медицины: разворота от лечения к предотвращению болезней. В обзоре проведён анализ научных работ, в которых исследовали содержание различных естественных аутоантител для прогнозирования таких акушерских осложнений, как массивное кровотечение, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, задержка роста плода, невынашивание беременности. Особый интерес представляют исследования, позволяющие предполагать патологическое состояние плода и перинатальной патологии по содержанию в крови беременной некоторых регуляторных аутоантител. Наиболее значимыми для развития беременности оказались аутоантитела к общему белку миеллина, белкам S-100 (от англ. Soluble at 100% saturation — Са-зависимый регулятор клеточных функций) и МР-65 (от англ. Membrane Protein), двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте, β_2 -гликопротеину, кардиолипину, липопротеинам низкой плотности, суммарным фосфолипидам, хорионическому гонадотропину, фосфатидилсерину, протромбину, ангиотензину II, антигенам мембран тромбоцитов, почек и митохондрий печени, компонентам нервной ткани NF-200 (специфический белок аксонов) и GFAP (белок филаментов астроцитов), нейронспецифической енолазе. Изучение и систематический анализ зависимости нормального течения гестационного процесса от содержания в кровотоке беременной определённых регуляторных антител способствует поиску новых путей к максимально раннему выявлению и профилактике патологии беременности и плода.

Ключевые слова: беременность, регуляторные аутоантитела, акушерские осложнения.

CHANGES OF VARIOUS NATURAL AUTOANTIBODIES CONCENTRATION IN GESTATIONAL COMPLICATIONS

R.S. Zamaleeva¹, N.A. Cherepanova², A.V. Frizina², S.V. Bukatina³, D.V. Frizin²¹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;²Volzhsk Central City Hospital, Volzhsk, Russia;³Zvenigovo Central District Hospital, Zvenigovo, Russia

Natural regulatory autoantibodies (immunoglobulins G) are one of the tools of the immune system to control antigen-molecular organism homeostasis. Taking into account transplacental transfer of immunoglobulins G, determination and analysis of autoantibodies concentration during pregnancy promotes understanding of the immunopathological processes underlying normal and impaired course of gestation. The subject of autoantibodies is becoming more relevant due to the paradigm shift in modern medicine: a turn from treatment to disease prevention. The review analyzes scientific research in which the concentration of various natural autoantibodies was studied to predict such obstetrical complications as massive bleeding, fetoplacental insufficiency, preeclampsia, delayed fetal growth, and miscarriage. Studies which allow suggesting fetus's pathological condition and perinatal pathology based on the woman's blood concentration of some regulatory autoantibodies are of particular interest. Autoantibodies to total myelin protein, proteins S-100 (Soluble at 100% saturation — Ca-dependent regulator of cellular functions) and MP-65 (membrane protein), double-stranded deoxyribonucleic acid, β_2 -glycoprotein, cardiolipin, low-density lipoproteins, total phospholipids, chorionic gonadotropin, phosphatidylserine, prothrombin, angiotensin II, membrane antigens of platelets, kidneys and liver mitochondria, nervous tissue components NF-200 (axonal specific protein), and GFAP (astrocyte filament protein), and neuron-specific enolase were the most important for pregnancy. Study and systematic analysis of the dependence of normal gestational course from the certain regulatory antibodies concentration in pregnant woman's blood facilitate searching new methods for the earliest detection and prevention of the pathology of pregnancy and fetus.

Keywords: pregnancy, regulatory autoantibodies, obstetric complications.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что беременность необходимо рассматривать как процесс, затрагивающий все звенья иммунной системы [1]. В последние годы экспериментально доказано, что нормальное течение беременности зависит от активности плацентарных натуральных киллеров [2, 3], соотношения Th1/Th2-лимфоцитов [4], уровней синтеза многих лимфокинов [5], цитокинов [6], интерлейкинов и хемокинов [7].

В течение последних 15 лет активно проводятся исследования, посвященные проблемам иммунопатологии беременности, с использованием различных панелей естественных регуляторных аутоантител (а-АТ) — иммуноглобулинов класса G (IgG) [8]. Результаты этих работ позволяют осознать причины и прогнозировать тяжёлую акушерскую патологию, такую как преэклампсия, кровотечения, внутриутробная гипоксия плода, быстрые и стремительные роды.

Естественные регуляторные а-АТ, взаимодействующие с молекулами собственного организма, служат одним из основных молекулярных инструментов, посредством которого иммунная система участвует в контроле над антигенно-молекулярным гомеостазом организма и регуляции его функций [9]. Репертуары а-АТ являются очень сходными у всех здоровых людей разного возраста, их наборы формируются во внутриутробном периоде, а выявляемые небольшие различия отражают иммунометаболическую индивидуальность [10].

Известно, что развитие самых разных заболеваний базируется на стойких нарушениях синтеза и/или распада молекулярных компонентов в определённых популяциях клеток нашего тела и сопровождается активацией апоптоза клеток того или иного органа. Эти нарушения (начинающиеся задолго до клинической манифестации болезни) находят отражение во вторичных изменениях продукции определённых

естественных а-АТ, специфичных для каждой формы патологии [11, 12].

Естественные антитела, являющиеся биологически активными молекулами-регуляторами, необходимы организму в строго определённых количествах. Аномальное повышение или снижение сывороточного содержания многих а-АТ может вести к соматическим проблемам, лежать в основе патологии беременности, включая привычное невынашивание, остановку развития беременности, преэклампсию и пороки развития плода [13].

До недавнего времени отдельно выделяли и изучали подкласс биологически активных а-АТ, непосредственно связанных с регуляцией эмбриогенеза, таких как а-АТ к основному белку миелина, белку S-100 (от англ. Soluble at 100% saturation), фракциям белков ACBP-C (от англ. Acidic Chromatin Binding Protein) и MP-65 (от англ. Membrane Protein), — так называемых эмбриотропных антител. Важно отметить, что к эмбриотропным относились только антитела класса IgG, поскольку ни IgM, ни IgA, ни антитела других классов не способны проникать через плацентарный барьер [14].

Накопление данных по изменению содержания а-АТ при различной акушерской патологии позволяет отнести к эмбриотропным большинство регуляторных а-АТ, синтезируемых в организме беременной, трансплацентарно поступающих к плоду посредством активного рецептор-опосредованного энергозависимого транспорта и оказывающих влияние на течение беременности и состояние плода.

Ещё в 1997 г. G. Talwar была установлена зависимость репродуктивного здоровья женщин от уровня антител к лютеинизирующему гормону, фолликулостимулирующему гормону и пролактину [15]. По данным Daniela A. Cunha и Roseli M. Zancopé-Oliveira (2002), патологические последствия повышенных титров антител к

нуклеиновым кислотам для развития беременности не вызывали сомнений [16].

В конце XX и начале XXI века постоянно появлялись данные о новых антигенах, избыток антител к которым способен был негативно сказываться на развитии беременности. Среди них можно отметить гликопротеины группы PSG (от англ. Pregnancy-Specific Glycoproteins) [17], белок Mater (от англ. Maternal Antigen that Embryos Require) [18], кардиальные антигены La и Ro, избыток материнских антител к которым почти неизбежно вызывает стойкие нарушения функций миокарда у плода [19], почечные антигены, антитела к которым формируют патологию почек у ребёнка [20], и многие другие.

В настоящее время наиболее изучены данные о роли избыточной либо недостаточной продукции а-АТ к фосфолипидам и β_2 -гликопротеину (как одному из критериев антифосфолипидного синдрома) [21–26] в возникновении различных гестационных осложнений. У женщин с невынашиванием беременности динамическая оценка степени повышения или понижения количества эмбриотропных а-АТ к белкам АСВР-14/18 и МР-65 рекомендована в качестве метода контроля эффективности лечебных мероприятий, направленных на подавление инфекционно-воспалительных процессов, нормализацию гормонального статуса и/или коррекцию патологических аутоиммунных процессов [27].

Эффективное устранение основных этиологических факторов сопровождается нормализацией синтеза эмбриотропных антител и в 5–8 раз снижает частоту неблагоприятных исходов беременности.

Также при невынашивании беременности было обнаружено повышенное содержание антител к аденозиндезаминазе — ключевому ферменту пуринового метаболизма, с активностью которого тесно связаны иммунопатологические процессы в организме [28].

При исследовании содержания аутоантител к белку S-100, дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), β_2 -гликопротеину, Fc-фрагментам Ig у женщин с отягощённым акушерским анамнезом (внутриутробной гибелью плода, привычным невынашиванием, преждевременными родами) обнаружены нарушения иммунорегуляции в виде снижения уровня эмбриотропных а-АТ у 16,8%, повышения — у 56,1%, дисбаланса значений — у 19,7% обследованных. Отсутствие нарушений иммунорегуляции установлено лишь у 7,4% женщин.

По данным М.А. Нюхнина, для развития беременности у женщин со сниженным уровнем антител характерны угроза прерывания беременности, преэклампсия, задержка роста плода. Повышение содержания антител было связано с самопроизвольным абортom и хронической плацентарной недостаточностью. Дисбаланс а-АТ сопровождался привычным невынашиванием, неразвивающейся беременностью и преэклампсией [29].

Было установлено, что антитела могут влиять на все функционально-структурные компоненты гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный, противосвёртывающую и фибринолитическую системы [30, 31]. При пониженном уровне антител синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания развился у 63% беременных, при повышенном — у 59%, при дисбалансе уровней антител — у 91%. Наиболее тяжёлые изменения в системе гемостаза отмечены у женщин с дисбалансом и патологически пониженным уровнем антител [29].

По мнению В.Е. Радзинского и соавт., степень выраженности плацентарной недостаточности определяется уровнями а-АТ к основному белку миеллина, белку B100, фракциям белков АСВР-С и МР-65. Плацентарная недостаточность при умеренных отклонениях уровня а-АТ в сторону гипореактивности развивается в 33,3% случаев, в сторону гиперреактивности — в 42,1%, при выраженных отклонениях в сторону гипореактивности формируется в 76,3%, в сторону гиперреактивности — в 85,7% случаев [32].

Активно изучают роль естественных а-АТ в развитии преэклампсии [33] и гестационной артериальной гипертензии [34]. Исследована взаимосвязь между возникновением преэклампсии и уровнем а-АТ к кардиолипину, липопротеинам низкой плотности, β_2 -гликопротеину [35], ангиотензину [36], ДНК [25], фосфатидилсерину и протромбину [37], ангиотензину II [38], антинуклеиновым и антифосфолипидным антителам [39], глияльному кислому фибриллярному протеину (GFAP — от англ. Glial Fibrillary Acidic Protein), нейронспецифической енолазе [40].

У 64% беременных с умеренной и тяжёлой преэклампсией за 10–16 нед до появления первых клинических симптомов преэклампсии выявлено преобладание дисбаланса регуляторных а-АТ со снижением содержания а-АТ к МР-65, нитроксидсинтазе, антителам к цитоплазме нейтрофилов (ANCA — от англ. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies; маркер васкулопатии), NF-200, и GFAP и повышением — к ДНК, суммарным фосфолипидам и β_2 -гликопротеину, а также снижение уровней всех а-АТ у 30% женщин [41].

По данным О.В. Макарова, Ю.А. Богатырёва и Н.А. Осиповой, определение сыровоточного содержания аутоантител класса IgG к двуспиральной ДНК, антигенам мембран тромбоцитов (TrM-001-15, TrM-015-120), антигенам почек (KiM-05-300, KiS-07-120) и антигену митохондрий печени (HMMP) обеспечивает оптимизацию дифференциальной диагностики преэклампсии и хронических гипертензивных состояний у женщин в сроки 24–35 нед беременности, даёт возможность прогнозировать развитие и тяжесть преэклампсии за 2–4 нед до появления первых клинических симптомов данной патологии, улучшить перинатальные исходы, снизить материнскую и младенческую заболеваемость и смертность [42].

Изменения содержания естественных а-АТ

у беременных в III триместре, характеризующиеся выраженным снижением уровней а-АТ к белкам тромбоцитов (Tgm) в сочетании со значительным повышением содержания а-АТ к суммарным фосфолипидам, предшествовали массивному кровотечению в родах у 87% пациенток, тогда как изолированное повышение а-АТ к белкам тромбоцитов зафиксировано у беременных с умеренной кровопотерей [43].

Среди женщин, подвергавшихся процедуре экстракорпорального оплодотворения 2–3 раза или более, стойкое повышение а-АТ к хорионическому гонадотропину человека встречалось более чем в 10 раз чаще, чем в популяции (2%), и характеризовалось более высокими значениями специфической иммунореактивности [44].

Особый интерес представляют исследования, позволяющие прогнозировать состояние плода с учётом уровней а-АТ, определяемых в крови беременных. Повышенный уровень а-АТ к основному белку миеллина, белку S-100, фракциям анионных негистоновых белков хроматина и мембранных белков головного мозга в сыворотке крови у беременных являлся, по данным М.В. Беседина, прогностическим критерием возникновения внутриутробной гипоксии плода, а при сниженном уровне вышеуказанных а-АТ у беременных была отмечена повышенная заболеваемость новорождённых [45].

Для прогнозирования перинатальной патологии Т.Г. Тареева и соавт. использовали определение а-АТ к основному белку миеллина и белку S-100. По данным авторов, проведение адекватных лечебно-профилактических мероприятий беременным с отклонениями в содержании вышеуказанных а-АТ позволило сократить частоту тяжёлых форм внутриутробной инфекции с 26 до 11%; частоту перинатальной патологии — с 25 до 13% [46].

Согласно данным С.О. Ключникова, интегральная оценка состояния здоровья детей, находившихся под наблюдением от периода новорождённости до 4-летнего возраста, свидетельствовала о том, что здоровые дети родились у 80% женщин с нормальным содержанием эмбриотропных а-АТ. К 4 годам 75% таких детей были практически здоровыми. Напротив, чем более выраженными были отклонения в содержании эмбриотропных а-АТ у беременных, тем в меньшем проценте случаев у них рождались здоровые дети [47].

Таким образом, исследования, направленные на идентификацию регуляторных антител, проникающих из организма беременной к плоду, и подробное систематическое изучение зависимости нормального течения гестационного процесса от содержания в кровотоке беременной определённых видов регуляторных антител способствуют поиску новых путей к максимально раннему выявлению групп риска и диагностике патологии беременности и плода.

Тема а-АТ становится всё более актуальной, прежде всего из-за изменения парадигмы со- 594

временной медицины: разворота от лечения к профилактике и предотвращению болезней. В настоящее время изучение значения регуляторных а-АТ в прогнозировании патологии беременности и родов продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Entrican G. Immune regulation during pregnancy and host pathogen interactions in infectious abortion. *J. Comp. Pathol.* 2002; 126 (2-3): 79–94. DOI: 10.1053/jcpa.2001.0539.
2. Бакшеев С., Неймарк О., Попова Т., Петропавловская В. Невынашивание беременности и цитотоксичность натуральных киллеров. *3 турботою про жінку*. 2011; (9): 22–26. [Baksheev S., Neymark O., Popova T., Petropavlovskaya V. Miscarriage and cytotoxicity of natural killers. *Z turbotoyu pro zhinku*. 2011; (9): 22–26. (In Ukr.)]
3. Лепилова И.Б., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Функциональная активность естественных киллеров децидуальной оболочки и периферической крови у женщин с невынашиванием беременности. *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина*. 2009; (6): 268–273. [Lepilova I.B., Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V. Functional activity of natural killers of decidual membrane and peripheral blood in women with miscarriage. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Series: Medicine*. 2009; (6): 268–273. (In Russ.)]
4. Царегородцева М.В. Аутоиммунная овариальная недостаточность воспалительного генеза. *Ж. акушерства и женск. бол.* 2008; 57 (2): 37–42. [Tsaregorodtseva M.V. Autoimmune ovarian deficiency of the inflammatory genesis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2008; 57 (2): 37–42. (In Russ.)]
5. Побединский Н.М., Берিশвили М.В. Изучение механизмов лечебно-профилактического действия антиоксидантов-флавоноидов. *Акушерст. и гинекол.* 2007; (3): 28–33. [Pobedinskiy N.M., Berishvili M.V. Study of mechanisms of therapeutic and prophylactic action of antioxidants-flavonoids. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; (3): 28–33. (In Russ.)]
6. Газазян М.Г., Мазепкина И.Н. Оптимизация прегестационной подготовки пациенток группы высокого риска по внутриутробным инфекциям. *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина*. 2012; (5): 25–31. [Gazazyan M.G., Mazepkina I.N. Optimization of pregestational preparation of high-risk patients for intrauterine infections. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Series: Medicine*. 2012; (5): 25–31. (In Russ.)]
7. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Оценка уровня цитокинов и интерферонов статуса матери и новорождённого. Основа диагностики, профилактики и лечения внутриутробной инфекции. *Вопр. практ. мед.* 2007; 2 (5): 39–41. [Budanov P.V., Strizhakov A.N. Assessment of cytokine level and interferon status of the mother and newborn. The basis for diagnosis, prevention and treatment of intrauterine infection. *Voprosy prakticheskoy meditsiny*. 2007; 2 (5): 39–41. (In Russ.)]
8. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. М.: МИА. 2008; 208 с. [Poletaev A.B. *Immunofiziologiya i immunopatologiya*. (Immunophysiology and immunopathology.) Moscow: MIA. 2008; 208 p. (In Russ.)]
9. Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Физиологическая иммунология, аутоиммунитет и здоровье. *Вестн. международ. акад. наук*. 2009; (1): 5–12. [Poletaev A.B.,

Churilov L.P. Immunophysiology, natural autoimmunity and human health. *Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk*. 2009; (1): 5–12. (In Russ.)

10. Полетаев А.Б. *Клиническая и лабораторная иммунология. Избранные лекции*. М.: МИА. 2007; 189 с. [Poletaev A.B. *Klinicheskaya i laboratornaya immunologiya. Izbrannye leksii*. (The clinical and laboratory immunology. Selected lectures.) Moscow: MIA. 2007; 189 p. (In Russ.)]

11. Арапов Н.А., Полетаев А.Б. О перспективах развития новой концепции профилактической медицины. *Глав. врач*. 2007; (6): 72–76. [Arapov N.A., Poletaev A.B. On prospects in development of a new concept of preventive medicine. *Glavnyy vrach*. 2007; (6): 72–76. (In Russ.)]

12. Notkins A.L. New predictors of disease. *Sci. Amer*. 2007; 296 (3): 72–79. DOI: 10.1038/scientificamerican0307-72.

13. Poletaev A.B., Morozov S.G. Changes of maternal serum natural antibodies of IgG class to proteins MBP, SI00, ACBP14/18 and MP65 and embryonic misdevelopments in humans. *Human Antibody*. 2000; 9: 216–222.

14. Landor M. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins. *Ann. Allergy, Asthma Immunol*. 1995; 74 (4): 279–283.

15. Talwar G.P. Fertility regulating and immunotherapeutic vaccines reaching human trials stage. *Hum. Reprod. Update*. 1997; 3: 301–310. DOI: 10.1093/humupd/3.4.301.

16. Daniela A., Roseli Zancopé-Oliveira M., Sueli M. et al. Heterologous expression, purification, and immunological reactivity of a recombinant HSP60 from *Paracoccidioides brasiliensis*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol*. 2002; 9 (2): 374–377. DOI: 10.1128/CDLI.9.2.374-377.2002.

17. Finkenzeller D., Fischer B., McLaughlin J. et al. Trophoblast cell-specific carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 9 is not required for placental development or a positive outcome of allotypic pregnancies. *Mol. Cell. Biol*. 2000; 20 (19): 7140–7145. DOI: 10.1128/MCB.20.19.7140-7145.2000.

18. Tong Z.B., Gold L., De Pol A. et al. Developmental expression and subcellular localization of mouse MATER, an oocyte-specific protein essential for early development. *Endocrinology*. 2004; 145 (3): 1427–1434. DOI: 10.1210/en.2003-1160.

19. Scott J.S., Taylor P.V. Congenital AV-block: Role of anti-Ro and anti-La antibodies. Springer-9 Semin. *Immunopathol*. 1989; 11 (4): 397–408. DOI: 10.1007/bf00201878.

20. Мальцев С.В., Полетаев А.Б., Мансурова Г.Ш. Диагностическое и прогностическое определение естественных аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей. *Педиатрия*. 2007; (86): 60–64. [Mal'tsev S.V., Poletaev A.B., Mansurov G.S. Diagnostic and prognostic measurement of natural autoantibodies to renal antigens in the development of pyelonephritis in children. *Pediatrics*. 2007; (86): 60–64. (In Russ.)]

21. Замалева Р.С., Лазарева В.К., Черепанова Н.А. Клиническое значение изменения уровней регуляторных аутоантител у женщин с задержкой развития плода. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013; (4): 36–39. [Zamaleeva R.S., Lazareva V.K., Cherepanova N.A. Clinical importance of changes of the regulatory autoantibodies in pregnant women with fetal growth retardation. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2013; (4): 36–39. (In Russ.)]

22. Мерзлякова А.А., Добротина А.Ф., Егоро-

ва Н.А. Показатели аутоиммунных антител и состояние системы гемостаза у беременных с рано развившимся гестозом. *Нижегородский мед. ж.* 2002; (4): 9–16. [Merzlyakova A.A., Dobrotina A.F., Egorova N.A. Indicators of autoimmune antibodies and hemostasis in pregnant women with early gestosis. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; (4): 9–16. (In Russ.)]

23. Alan M. Seif, Yong Hwang, Silvia S. Pierangeli. Management of the antiphospholipid syndrome. New approaches posted. *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2009; 4 (5): 533–549. DOI: 10.2217/ijr.09.43.

24. Jajoria P., Murthy V., Papalardo E. et al. Statins for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Ann. NY Acad. Sci*. 2009; 1173: 736–745. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04815.x.

25. Holzgreve W., Hanh S. Detection of fetal Rhesus D and sex using fetal DNA from maternal plasma by multiplex polymerase chain reaction. *BJOG*. 2000; 107 (6): 766–769. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb13338.x.

26. Wijetilleka S., Scoble T., Khamashta M. Novel insights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2012; 24 (5): 473–481. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328354ae8c.

27. Серова О.Ф. Особенности ведения пациенток с невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза. *Рус. мед. ж.* 2005; 13 (2): 120–123. [Serova O.F. Features of management of patients with miscarriage against the background of uterine myoma and endometriosis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; 13 (2): 120–123. (In Russ.)]

28. Александрова Н.В., Ткаченко Л.В. Клинико-диагностическое значение определения антител к аденозиндезаминазе у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина*. 2009; (6): 304–309. [Aleksandrova N.V., Tkachenko L.V. Clinical and diagnostic significance of the measurement of antibodies to adenosine deaminase in women with habitual miscarriage. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Series: Medicine*. 2009; (6): 304–309. (In Russ.)]

29. Нюхнин М.А. Оценка значимости регуляторных аутоантител в развитии плацентарной недостаточности у женщин с отягощённым акушерским анамнезом. *Охрана здоровья матери и ребёнка*. 2006; (спец. выпуск): 30–31 [Nyukhnin M.A. Assessment of the significance of regulatory antibodies in the development of placental insufficiency in women with burdened obstetric anamnesis. *Okhrana zdorov'ya materi i rebenka*. 2006; (Special issue): 30–32. (In Russ.)]

30. Мерзлякова А.А., Добротина А.Ф., Егорова Н.А. Показатели аутоиммунных антител и состояние системы гемостаза у беременных с рано развившимся гестозом. *Нижегородский мед. ж.* 2002; (4): 9–16. [Merzlyakova A.A., Dobrotina A.F., Egorova N.A. Indicators of autoimmune antibodies and hemostasis in pregnant women with early gestosis. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; (4): 9–16. (In Russ.)]

31. Taylor R.N. Pregnancy outcome in patients with preeclampsia. *Am. Reprod. Immunol*. 1997; 37 (1): 79–86. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00195.x.

32. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Морозов С.Г. и др. Прогноз развития плацентарной недостаточности с помощью определения содержания эмбриотропных аутоантител. *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов*. 2002; (1): 46–51. [Radzinskiy V.E., Galina T.V., Morozov S.G. et al. Prediction of placental insufficiency development using determination of embryotropic autoantibodies. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov*. 2002; (1): 46–51. (In Russ.)]

33. Зиганшина М.М., Николаева М.А., Степанова Е.О. и др. Выявление антител, связывающихся с эндотелиальными клетками *in vitro*, в крови женщин с физиологической беременностью и преэклампсией. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2015; 159 (4): 467–471. [Ziganshina M.M., Nikolaeva M.A., Stepanova E.O. et al. Detection of antibodies *in vitro* binding to endothelial cells in the sera from women with normal pregnancy and preeclampsia. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2015; 159 (4): 475–478. (In Russ.)] DOI: 10.1007/s10517-015-2996-4.
34. Матякубова С.А. Современные возможности профилактики гестационной гипертензии. *Молодой учёный*. 2014; 10 (69): 23–25. [Matyakubova S.A. Modern possibilities of preventing gestational hypertension. *Molodoy uchenyy*. 2014; 10 (69): 23–25. (In Russ.)]
35. Bowen R.S., Moodley J., Dutton M.F., Fickl H. Antibodies to oxidized low-density lipoproteins and cardiolipin in pre-eclampsia and eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol.* 2006; 22 (2): 123–126. DOI: 10.1080/01443610113247.
36. Xia Y., Zhou C.C., Ramin S.M., Kellems R.E. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *J. Immunol.* 2007; 179 (6): 3391–3395. DOI: 10.4049/jimmunol.179.6.3391.
37. Mitsui M., Yamashiro M., Yamamoto T. Antiphosphatidylserine-prothrombin antibody in patients with recurrent abortion and preeclampsia. *Article in Japanese*. 2005; 28 (1): 33–39. DOI: 10.2177/jsci.28.33.
38. Dechend R., Homuth V., Wallukat G. et al. Agonistic antibodies directed at the angiotensin II, ATI receptor in preeclampsia. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2006; 13 (2): 79–86. DOI: 10.1016/j.jsgi.2005.11.006.
39. Dreyfus M., Hedelin G., Kutnahorsky R. et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97 (1): 29–34.
40. Сидорова И.С., Овсянникова Т.В., Шешукова Н.А. Лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза в акушерско-гинекологической практике. *Гинекология: ж. для практ. врачей*. 2005; 7 (2): 93–96. [Sidorova I.S., Ovsyannikova T.V., Sheshukova N.A. Treatment and prevention of disorders in hemostasis system in obstetric practice. *Ginekologiya: zhurnal dlya prakticheskikh vrachey*. 2005; 7 (2): 93–96. (In Russ.)]
41. Черепанова Н.А., Замалева Р.С., Полетаев А.Б. Клиническое значение уровней регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза. *Казанский мед. ж.* 2007; 88 (2): 150–153. [Cherepanova N.A., Zamaleeva R.S., Poletaev A.B. Clinical role of checking the level of regulatory autoantibodies for estimation of risk of gestosis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 88 (2): 150–153. (In Russ.)]
42. Макаров О.В., Богатырёв Ю.А., Осипова Н.А. Значение аутоантител в патогенезе преэклампсии. *Акушерство и гинекол.* 2012; (4): 16–21. [Makarov O.V., Bogatyrev Y.A., Osipova N.A. Significance of autoantibodies in the pathogenesis of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; (4): 16–21. (In Russ.)]
43. Букатина С.В., Замалева Р.С., Черепанова Н.А. Особенности содержания регуляторных аутоантител у женщин с урогенитальной инфекцией при осложнённой беременности. *Практ. мед.* 2011; (3): 169–171. [Bukatina S.V., Zamaleeva R.S., Cherepanova N.A. Features of the content of regulatory autoantibodies in women with urogenital infection in complicated pregnancies. *Prakticheskaya meditsina*. 2011; (3): 169–171. (In Russ.)]
44. Алиева Ф., Хасанова Д., Полетаев А.Б. Анти-ХГЧ синдром у женщин, проходивших процедуру экстракорпорального оплодотворения. *Практикум Мед.* 2011; (3): 9–11. [Aliyeva F., Khasanova D., Poletaev A.B. Anti-HCG syndrome in women, who passed the procedure of *in vitro* fertilization. *Praktikum Med.* 2011; (3): 9–11. (In Russ.)]
45. Беседина М.В., Морозов С.Г. Прогнозирование состояния здоровья ребёнка по содержанию ряда аутоантител в сыворотке крови матери во время беременности. *Нейроиммунология*. 2003; 1 (2): 22. [Besedina M.V., Morozov S.G. Prediction of the child's health by the content of a number of autoantibodies in the mother's blood serum during pregnancy. *Neyroimmunologiya*. 2003; 1 (2): 22. (In Russ.)]
46. Тареева Т.Г., Ткачёва И.И., Микаелян А.В. и др. Способ прогнозирования перинатальной патологии у беременных с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями. Патент №2256914. Бюлл. №20 от 20.07.2005. [Tareeva T.G., Tkacheva I.I., Mikaelyan A.V. et al. A method for predicting perinatal pathology in women with chronic infectious-inflammatory diseases. Patent for invention №2256914. Bulletin №20, issued at 20.07.2005. (In Russ.)]
47. Ключников С.О., Полетаев А.П., Будыкина Т.С., Генералова Г.А. Новые иммуно-биотехнологии в перинатологии и педиатрии. *Сб. лекций по педиатрии*. 2001; 2: 243–267. [Klyuchnikov S.O., Poletaev A.B., Budykina T.S., Generalova G.A. New immunobiotechnology in perinatology and pediatrics. *Sbornik lektsiy po pediatrii*. 2001; 2: 243–267. (In Russ.)]