

Archipenko Y. Pathophysiology and Experimental Therapy. 2007. Vol.3. pp.2-18.

18. Belonogov R.N. Characteristics of redox-depended modification of proteins in erythrocytes of patients with non-small cell lung cancer in relation with stage of the disease. Belonogov R.N., Titova N.M., Yu.A. Dykhno, A.A. Savchenko. Siberian Journal of Oncology. 2010. Vol.6(42). pp. 32-35.

19. Griffiths H.R. Antioxidants and protein oxidation. Free Radic Res. 2000. Vol.33. pp.47-58.

20. Goroshinskaya I.A. The intensity of the chemiluminescence, the antioxidant system state and oxidative modification of plasma proteins in the development of recurrent ovarian cancer. Goroshinskaya I.A., Nerodo G.A., Surikova B.I. Siberian Journal of Oncology. 2013. Vol.4(58). pp.45-49.

21. Chih-Ching Y. Protein carbonyl levels, glutathione-S-transferase polymorphisms and risk of colorectal cancer. Chih-Ching Y., Ching-Yu L., Ling-Ling H. Carcinogenesis. 2010. Vol.31(2). pp.228-233.

22. Rasheed Z.. Reactive oxygen species damaged human serum albumin in patients with hepatocellular carcinoma. Rasheed Z., Ahmad R., Rasheed N. J.Exp.Clin.Cancer Res. 2007. Vol.26(3). pp.395-404.

23. Friguet B. Protein degradation by the proteasome and its implications in aging. Friguet B., Bulteau A.L., Chondrogianni N. Ann. NY.Acad.Sci. 2000. Vol.908. pp.143-54.

24. Shringarpure R. Ubiquitin conjugation is not required for the degradation of oxidized proteins by proteasome. Shringarpure R., Grune T., Mehlhase J.. J.Biol.Chem. 2003. Vol.278(1). pp.311-8.

25. Nystrom T. Role of oxidative carbonylation in protein quality control and senescence. The EMBO Journal. 2005. Vol.24. pp.1311-1317.

Authors

Fedotova Antonina Yu.
Ulyanovsk state University
postgraduate department of physiology and pathophysiology
Russian Federation, 432017, Ulyanovsk, str. L.Tolstogo, 42
tonechkatuzeeva@mail.ru

Dolgova Dinara R.
Ulyanovsk state University
Candidate of Biological Sciences, senior research officer, associate professor
department of physiology and pathophysiology
Russian Federation, 432017, Ulyanovsk, str. L.Tolstogo, 42
dolgova.dinara@yandex.ru

Gening Tatiana P.
Ulyanovsk state University
Doctor of Biological Sciences, full professor, head of department of physiology and pathophysiology
Russian Federation, 432017, Ulyanovsk, str. L.Tolstogo, 42
Naum-53@yandex.ru

Abakumova Tatiana V.
Ulyanovsk state University
Candidate of Biological Sciences, senior research officer, associate professor
department of physiology and pathophysiology
Russian Federation, 432017, Ulyanovsk, str. L.Tolstogo, 42
taty-abakumova@yandex.ru

Gening Snezhanna O.
Ulyanovsk state University
Research engineer research medical-biological center
Russian Federation, 432017, Ulyanovsk, str. L.Tolstogo, 42
sgening@bk.ru

Nasyrova Elena Yu.
Ulyanovsk state University
postgraduate department of general and clinical pharmacology with course microbiology
Russian Federation, 432017, Ulyanovsk, str. L.Tolstogo, 42
nasyrov2003@list.ru

Velichko Tatiana I.
Samara State University
Candidate of Biological Sciences, associate professor, department of humanities and psychology
Russian Federation, 443011, Samara, str. Akad.Pavlova 1
tivelichko@mail.ru

УДК 612.112.9.91 + 615.373.34

*Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Полежаева Т.В., Зайцева О.О.,
Худяков А.Н., Соломина О.Н., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Попова В.С.*
**РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ,
РОДОВ И РЯДЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация;

ГБОУ ВПО «Вятский государственный гуманитарный университет» Минобрнауки России, г. Киров, Российская Федерация;

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

ФГБУН «Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН» ФАНО России, г. Сыктывкар, Российская Федерация;

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Киров, Российская Федерация;

КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр» Минздрава Кировской области, г. Киров, Российская Федерация

Резюме. Представлены данные литературы и результаты исследований авторов статьи, касающиеся функциональной активности нейтрофилов (ФАН) как общей способности этих клеток проявлять свою защитную функцию путем активации различных механизмов у беременных и рожаящих женщин, а также о роли нейтрофилов в регуляции сократительной деятельности матки (СДМ) и состояния шейки матки. Сообщается о повышении при беременности в крови матери лейкоцитов, абсолютного и относительного содержания нейтрофилов, которое сохраняется и в родах. Вместе с данными о повышении ФАН (рост продукции цитокина IL-8, повышение способности к фагоцитозу, повышение продукции активных форм кислорода, увеличение интенсивности окислительного взрыва, рост перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности, повышение содержания в гранулах лизосомальных катионных белков), это свидетельствует о том, что нейтрофилы совместно с моноцитами играют важную роль в неспецифическом иммунитете матери и плода и, вероятно, име-

ют отношение к регуляции СДМ. Этому способствуют прогестерон и эстрогены, так как в условиях *in vitro* они повышают ФАН у беременных женщин, взаимодействуя, скорее всего, с ядерными и мембранными рецепторами нейтрофилов. Накануне родов повышается ФАН, т.е. реализуется прайминг к завершению беременности, и это индуцирует родовую деятельность, но, вероятнее всего, не имеет отношения к созреванию шейки матки. Прогестерон и эстрогены способствуют этой активации (вероятно, с участием мембранных рецепторов). Авторами статьи показано, что, при угрозе преждевременных родов ФАН ниже, чем при физиологическом течении беременности. Предложена гипотеза, согласно которой уменьшение неспецифического иммунитета способствует развитию локального воспаления, следствием чего могут быть преждевременные роды. Сообщается, что при преэклампсии имеет место избыточная ФАН. Авторы заключают, что разработка методов, регулирующих ФАН, — этот путь к созданию новых способов профилактики преждевременных родов и преэклампсии.

Ключевые слова: нейтрофилы, беременность, роды, преждевременные роды, преэклампсия

1. Общее представление о нейтрофилах. Известно [1, 2], что нейтрофилы, или микрофаги как представители врожденного или неспецифического иммунитета обладают способностью поглощать и уничтожать патогенные бактерии и грибки. Нейтрофилы бывают палочкоядерными (юными, или метамиелоциты) и сегментоядерными (зрелыми, или гранулоцитами). Общая продолжительность жизни нейтрофилов составляет 13 суток (8–10 суток — созревание в костном мозге, 3–5 суток — нахождение в резерве; 2–31 ч — циркуляция в крови, 2–3 суток — в ткани). У мужчин и небеременных женщин доля сегментоядерных нейтрофилов в крови достигает 45–70%, а доля палочкоядерных нейтрофилов — 1–6% от общего количества лейкоцитов. При инфекциях продукция нейтрофилов возрастает в 5 раз. Основными функциями нейтрофилов являются фагоцитоз, внутриклеточное переваривание, цитотоксические действие или киллинг (за счет активированных форм кислорода), дегрануляция с выделением лизосомальных ферментов.

В настоящее время общепризнано [1, 2], что после поступления специфического хемотаксического сигнала из места повреждения ткани происходит многоступенчатый каскадный процесс адгезии маргинированных нейтрофилов к эндотелию сосуда с последующим диапедезом. На начальном этапе группа адгезивных рецепторов эндотелиоцитов, в том числе селективные иммуноглобулины (L, P, E), улавливают нейтрофилы и прикрепляют их к эндотелиоцитам, в результате чего активируются бета-2-интегрины (CD11/CD18), экспрессированные на мембране нейтрофила, и происходит плотная адгезия нейтрофилов. Затем, благодаря двигательной активности (локомоции) нейтрофилов происходит их трансмиграция, т.е. внедрение образовавшихся псевдоподий в промежутки между эндотелиальными клетками, и хемотаксис — целенаправленное перемещение клетки к источнику хемотаксического сигнала путем образования псевдоподий. Хемотаксису предшествует не только изменение формы нейтрофила, но и повышение экспрессии и передислокация мембранных рецепторов (C5a, C3b, IL-8), предназначенных для обнаружения хемотаксических веществ. На поверхности нейтрофилов, направленной в сторону объекта фагоцитоза, формируется участок мембраны, на котором концентрируется большое число рецепторов, участвующих в фагоцитозе. Одновременно происходит процесс дегрануляции нейтрофилов, освобождаются дополнительные рецепторные и окислительные компоненты. Опсонизированная мишень узнается специфическими рецепторами мембран нейтрофила (в том числе FcγR и CR-3) и охватывается псевдоподиями, в результате чего в течение нескольких секунд происходит поглощение мишени, т.е. образуется фагосома. В этот процесс принимают участие Ca^{2+} , Mg^{2+} и цАМФ. В течение 0,2–0,3 сек фагосома сливается с первичными (азурофильными) и вторичными (специфическими) гранулами с их разрушением и образованием фаголизосомы, в которой находятся вышедшие из гранул лизоцим, миелопероксидаза, катионные белки и другие вещества, обеспечивающих кислороднезависимый (гидролитический) механизм деструкции микроба. Одновременно внутри фаголизосомы реализуется кислородзависимый бактерицидный механизм. Он обеспечивается образующимися под влиянием НАДФ-Н-оксидазы реактивными формами кислорода (Reactive Oxygen Species, или ROS), среди которых — супероксидный анион-радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал, синглетный кислород. Они способны разрушать неповрежденные клеточные стенки бактерий. С момента поглощения микробов нейтрофил становится малоподвижным и при эффективном фагоцитозе погибает.

Для оценки функциональной активности нейтрофилов (ФАН), т.е. общей способности этих клеток проявлять свою защитную функцию путем активации различных механизмов [1, 2], предложен комплекс методик, среди которых: определение хемотаксиса — подвижности нейтрофилов с помощью камеры Бойдена и хемотаксических агентов (C5a); оценка адгезивных свойств с применением моноклональных антител (CD11, CD18) методом проточной цитометрии; изучение способности фагоцитировать частицы (латекс, зимозан, дрожжевые грибы, ослабленная взвесь ми-

кроорганизмов) методом световой микроскопии или методом проточной цитометрии; оценка бактерицидной активности, т.е. кислородзависимого механизма путем регистрации интенсивности образования активированных форм кислорода хемиллюминесцентным методом или цитохимическим (тест восстановления нитросинего тетразолия — НСТ-тест, др) и кислороднезависимого механизма цитохимическим методом (содержание лизосомально-катионных белков — ЛКБ-тест, тест на содержание миелопероксидазы и др); оценка киллинга с помощью проточной цитометрии с применением флуоресцентных красителей.

В 2004 г. был открыт еще один важный механизм, посредством которого нейтрофилы осуществляют защитные функции [3]. Он получил название нетоз (NETosis, от NET, т.е. Neutrophil Extracellular Trap, или формирование нейтрофильных ДНК-ловушек. [4]. Нетоз является третьим основным типом клеточной смерти нейтрофилов. При нетозе, как и при апоптозе и некрозе, нейтрофил проходит стадии деконденсации хроматина, наработки реактивных форм кислорода (ROS), дегрануляции; затем следует выброс ДНК-сети, связанной с ROS, гистонами, миелопероксидазой и другими молекулами, повреждающими микроб, в том числе бактерии и грибы, которые «запутываются» в сетях и гибнут [3, 4].

В настоящее время значительно расширились представления о физиологической значимости нейтрофилов. Кроме бактерицидной активности они обладают цитотоксическим и противовирусным действием, способствуют проявлению киллерного действия других клеток, участвуют в качестве посредников в разнообразных клеточных и гуморальных реакциях, важным является их способность предупреждать появление и развитие клонов злокачественных клеток [5].

2. Особенности функционального состояния нейтрофилов у беременных женщин. Данные литературы по этому вопросу относительно немногочисленны и неоднозначны.

2.1 Содержание лейкоцитов при беременности. Считается, что при беременности повышается содержание лейкоцитов периферической крови [6, 7, 8]. Так, при оценке крови 23 женщин на протяжении всей беременности и первые шесть недель после родов показано [6], что уровень лейкоцитов возрастает в начале беременности и остается повышенным до завершения беременности, причем, преимущественно, за счет нейтрофилов. При исследовании крови 518 женщин было выявлено [7], что при беременности возрастает содержание лейкоцитов, что происходит, в основном, за счет увеличения нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, а уровень эозинофилов и базофилов не меняется. При ретроспективном продольном исследовании данных, полученных на основе обычного амбулаторного родового ведения 726 здоровых женщин с 5 по 41 неделю беременности и при котором было проведено 1749 полных оценок анализа крови, из которых 481 — в I, 687 — в II и 581 — в III триместре беременности, установлено [8], что содержание лейкоцитов возрастает при беременности, в том числе за счет нейтрофилов.

2.2. Абсолютное содержание нейтрофилов. При беременности абсолютное число нейтрофилов возрастает [6, 8, 9, 10]. Так, показано [6], что абсолютное число нейтрофилов при беременности в 2 раза выше, чем у тех же женщин после родов (5,76 против $3,13 \times 10^9$ в 1 л), в то время как содержание моноцитов имеет лишь тенденцию к увеличению, а уровень лимфоцитов, эозинофилов и базофилов снижается во много раз. При исследовании 77 беременных женщин (с I триместра до 4 недель после родов) установлено. [9], что с началом беременности количество нейтрофилов увеличивается и сохраняется постоянным на протяжении всей беременности. При исследовании 177 беременных и родивших женщин и 52 небеременных женщины было установлено [10], что абсолютное количество нейтрофилов (как и моноцитов) увеличивается во время беременности, и эти показатели возвращаются к уровню небеременных в течение одного месяца после родов, в то время как абсолютное содержание лимфоцитов и эозинофилов уменьшается на протяжении всей беременности. При проведении ретроспективного продольного исследования в рамках обычного амбулаторного родового наблюдения за 726 здоровыми женщинами с 5 по 41 неделю беременности установлено [8], что абсолютное содержание нейтрофилов постепенно возрастает

тает с I по III триместр (в то время как количество моноцитов существенно возрастает только в III триместре беременности); при этом количество эозинофилов существенно не меняется на протяжении беременности, а количество базофилов значительно снижается в III триместре.

2.3. Относительное содержание нейтрофилов. При беременности, начиная с I триместра, возрастает относительное содержание нейтрофилов [10, 11, 12, 13]. Так, установлено [10], что процентное содержание нейтрофилов (как и моноцитов) увеличивается во время беременности, и эти показатели возвращаются к уровню небеременных в течение одного месяца после родов. В то же время относительное содержание лимфоцитов и эозинофилов уменьшается на протяжении всей беременности, а процент базофилов снижается во время беременности и удерживался таким еще в течение 1 месяца после родов. По данным [12], при беременности повышается процент гранулоцитов и уменьшается процент лимфоцитов, в то время как процент моноцитов остается стабильным на протяжении всей беременности. По нашим данным [13], при беременности процент нейтрофилов повышается с 39% у небеременных до 59, 69, и 68% соответственно в I, II III триместрах, в то время как процент лимфоцитов, наоборот, падает (с 43 до 26, 25 и 20%). Это указывает на то, что при беременности роль нейтрофилов не снижается, а возрастает.

2.4. Особенности содержания нейтрофилов у крыс при беременности. Эти данные малочисленны [14]. В, частности в этой работе исследовали общее число лейкоцитов во время фолликулярной фазы цикла и при беременности. Для забора крови крысам были введены канюли в яремную вену. Авторы установили, что количество лейкоцитов значительно возрастает по сравнению с фолликулярной фазой только на 11-й день беременности, т.е. на постимплантационной фазе беременности, и это происходит из-за увеличения количества полиморфноядерных клеток (нейтрофилов, базофилов и эозинофилов), в основном, за счет нейтрофилов. Таким образом, вероятно, что у крыс, подобно человеку, число нейтрофилов возрастает при беременности.

2.5. Изменение свойств нейтрофилов при беременности. Сведения об изменении свойств нейтрофилов при беременности малочисленны [15, 16]. Так, при исследовании 33 здоровых беременных женщин в III триместре беременности и 26 небеременных женщин было выявлено [15], что при беременности повышается экспрессия молекул адгезии у гранулоцитов (а также у моноцитов и T-лимфоцитов. Сообщается [16], что экспрессия антигена-2а в нейтрофилах (human neutrophil antigen-2а, или HNA-2а) у небеременных женщин выше, чем у мужчин. В этой работе с помощью метода проточной цитометрии оценивалось соотношение между HNA-2а-положительными нейтрофилами и моноцитами у 165 беременных женщин и рожениц. Было установлено, что при нормальной беременности возрастает число HNA-2а-положительных нейтрофилов, а после родов это число (как и экспрессия HNA-2а) уменьшается.

2.6. Изменение функциональной активности нейтрофилов при беременности. В отношении ФАН при беременности данные литературы немногочисленны и неоднозначны [1, 12, 13, 17, 18, 19, 20–23]. Согласно одним авторам, ФАН при беременности снижена [17, 21], в частности, снижена способность нейтрофилов к хемотаксису [17] и к фагоцитозу, судя по величине фагоцитарного индекса нейтрофилов [21]. Так, при исследовании с помощью иммунофлуоресцентного микроскопа крови 25 здоровых беременных и 20 здоровых небеременных женщин установлено [21], что способность к фагоцитированию молекул зимозана (zymosan) у нейтрофилов беременных женщин снижена. Это снижение рассматривается авторами как часть материнской иммуносупрессии, которая имеет важное значение для защиты полуаллогенного плода.

Однако другие авторы утверждают, что функциональная активность нейтрофилов (ФАН) при беременности, наоборот, возрастает [1, 12, 13, 18, 19, 20, 22, 23]. Так, отмечено [1], что при беременности возрастает количество НСТ-позитивных (т.е. поглощающих и восстанавливающих нитросиний тетразолий до диформазана) фагоцитирующих нейтрофилов и оно достигает максимума в родах. Отмечено [18], что по данным литературы, при физиологической беременности врожденный иммунитет активизируется, подобно тому, как этот происходит при сепсисе. В данной ра-

боте авторы [18] изучали фенотипические и метаболические характеристики моноцитов и гранулоцитов у 57 женщин при нормальной беременности, у 16 беременных с острой инфекцией (с положительной культурой крови и/или с пиелонефритом) и у 20 небеременных женщин. Был использован метод проточной цитометрии с применением моноклональных антител как маркеров CD11b, CD14, CD15, CD16, CD18, CD49d, CD62L, CD64, CD66b и HLA-DR. Внутриклеточные активные формы кислорода измеряли в базальных условиях, а также после стимуляции окислительного стресса. Рассчитывали индекс стимуляции (соотношение внутриклеточных активных форм кислорода после окислительного стресса над базальным состоянием). Авторы установили, что физиологически протекающая беременность связана с фенотипическими и метаболическими изменениями гранулоцитов и моноцитов, которые подобны тем, что возникают при инфекции, но менее выражены. Иначе говоря, эти данные означают, что повышение врожденного иммунитета при беременности не достигает максимума. Действительно, гранулоциты у здоровых беременных женщин имели более высокую экспрессию CD14 и CD64, но ниже экспрессию CD16 и HLA-DR, чем у небеременных женщин. Гранулоциты женщин с острой инфекцией имели более высокий уровень экспрессии CD64 и CD66b, чем гранулоциты здоровых беременных женщин. Базальные внутриклеточные активные формы кислорода, окислительный взрыв и значения индекса стимуляции были значительно выше в гранулоцитах и в моноцитах здоровых беременных женщин, чем у небеременных женщин. Точно так же, показатели, отражающие базовое содержание внутриклеточных активных форм кислорода, интенсивность окислительного взрыва, а также значения индекса стимуляции были выше у женщин с острыми инфекциями, чем у здоровых беременных женщин. Показано [12], что при беременности повышается активность гранулоцитов (нейтрофилов), судя по повышению продукции ими цитокина IL-8, что особенно выражено в конце беременности. Это говорит о повышении врожденного иммунитета при беременности. По данным С.В. Братухиной [19], при неосложненном течении беременности возрастает определяемая по методу С.Г. Потаповой и соавт. [24] способность нейтрофилов поглощать микрокапсулы латекса, хотя бактерицидная активность нейтрофилов, судя по способности восстанавливать нитросиний тетразолий, т.е. по НСТ-тесту М.Е. Виксмана и А.Н. Маянского [25], была такой же, как у небеременных женщин. При оценке продукции хемокинов и цитокинов в децидуальной оболочке у женщин в I (7–8 недель) и в III триместре (38–40 недель) беременности в сравнении с эндометрием небеременных женщин было установлено [20], что в децидуальной ткани по сравнению с эндометриальной тканью увеличена продукция хемокинов, привлекающих гранулоциты (granulocyte-attracting chemokines), в том числе продукция эпителиального пептида, активирующего нейтрофилы (epithelial neutrophil activating peptide). Таким образом, установлено повышение продукции хемокинов, привлекающих нейтрофилы в децидуальную ткань. В наших исследованиях [13, 22] оценивалась ФАН небеременных и беременных женщин по люминолзависимой хемиллюминесценции (ЛХЛ) с использованием инертных частиц латекса на биохемиллюминиметре типа БХЛ-07. Было установлено, что в I, II и III триместре физиологически протекающей беременности ЛХЛ нейтрофилов выше, чем у небеременных в фолликулярную фазу цикла, но ниже, чем у небеременных в лютеиновую фазу цикла, а в III триместре у части женщин она была ниже, чем у небеременных. Однако ФАН, оцениваемая по методу С.Г. Потаповой и соавт. [24], т.е. по способности нейтрофилов поглощать частицы латекса диаметром 0,08 мкм, уже в I триместре была выше, чем у небеременных. И на этом уровне она сохраняется до конца беременности. Кроме того, нами показано [13, 22], что интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантная активность (АОА), которую определяли методом М.В. Радаевой и соавт. [26] по хемиллюминесценции, индуцированной перекисью водорода с сульфатом железа, уже в I триместре возрастает и сохраняется повышенной во II триместрах, хотя в III триместре она снижается до уровня, характерного для небеременных. При использовании лизосомально-катионного теста А.А. Славинского и Г.В. Никитиной [27], нами было показано [13, 22], что содержание в гранулах нейтрофилов лизосомальных ка-

тионных белков (ЛКБ), обеспечивающих анаэробную микробцидность нейтрофилов, в I и II триместрах беременности было таким же, как у небеременных женщин, а в III триместре — ниже. Таким образом, в целом, наши данные [13, 22] свидетельствуют о том, что при беременности ФАН не снижается, судя по активности НАДФН-оксидазы и по содержанию в гранулах нейтрофилов лизосомальных катионных белков (ЛКБ), а даже возрастает, если судить по росту поглотительной способности нейтрофилов и по повышению интенсивности перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности. При оценке с помощью модифицированного метода Бойдена (в камерах) хемотаксической активности лейкоцитов (в том числе нейтрофилов), полученных из гестационных тканей — децидуальной оболочке, миометрия, шейки матки, амниохориона и плаценты морской свинки при нормальной беременности, в родах и при преждевременных родах, вызываемых блокатором прогестероновых рецепторов препаратом RU486, было установлено [23], что повышение активности имеет место лишь в амниохорионе и только в конце беременности и родах. Однако при RU486-индуцированных преждевременных родах хемотаксическая активность лейкоцитов из amniochorion и шейки матки была снижена. Авторы заключают, что хемотаксическая активность лейкоцитов возрастает лишь при спонтанных родах.

2.7. Влияние прогестерона на функциональную активность нейтрофилов (ФАН) беременных женщин. Данные о влиянии прогестерона на ФАН беременных женщин неоднозначны, что объясняется применением разных методов исследования и разных показателей ФАН. Действительно, судя по одним показателям ФАН, прогестерон повышает ее [4, 13, 28–30], а судя по другим показателям ФАН (даже полученным в одной и той же лаборатории), прогестерон снижает ФАН [4, 30–33]. В частности, показано [28, 33], что прогестерон в концентрации 10^{-7} г/мл, характерной для III триместра беременности, в том числе совместно с эстрогеном усиливает активность свободнорадикального окисления, а также повышает активность миелопероксидазы (МПО) в нейтрофилах беременных женщин. О повышении активности МПО под влиянием прогестерона сообщают и другие авторы. [29]. По данным И.И. Долгушина и соавт [4], прогестерон в концентрации, соответствующей II триместру беременности, способствует формированию внеклеточных ловушек, т.е. сети внеклеточных волокон ДНК и белков, которые связывают, обезвреживают и уничтожают патогенные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, предотвращают их распространение и обеспечивают высокую местную концентрацию антимикробных агентов. Согласно нашим данным [13], в условиях *in vitro* прогестерон в концентрации, близкой к физиологической (5×10^{-8} г/мл), при 30-минутном воздействии, как правило, повышает все виды исследованной нами ФАН у небеременных и беременных женщин. В частности, у нейтрофилов беременных женщин прогестерон ускоряет процесс адгезии, увеличивает активность НАДФН-оксидазы (хотя это повышение у беременных женщин было выражено в меньшей степени, чем у небеременных), повышает поглотительную способность нейтрофилов у беременных во II и III триместрах (как и у небеременных женщин), хотя не оказывает подобного эффекта у женщин в I триместре. Прогестерон не повышает интенсивность ПОЛ и АОА у женщин в I и II триместре (как и у небеременных женщин), но повышает их (хотя и незначительно) у женщин в III триместре. Кроме того, прогестерон повышает содержание лизосомальных катионных белков (ЛКБ) в гранулах нейтрофилов небеременных (лютеиновая фаза цикла) и беременных женщин. Характерно, что эффекты прогестерона во многом совпадают с эффектами эстрадиола [22].

В то же время в литературе сообщается о том, что прогестерон снижает ФАН. Так, установлено [32], что прогестерон в концентрации 10^{-7} г/мл снижает окислительную активность нейтрофилов, судя по снижению интенсивности люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов. Показано, что прогестерон ($0,2 \times 10^{-7}$ г/мл и 1×10^{-7} г/мл) угнетает фагоцитарную активность нейтрофилов [33], при этом в концентрациях, соответствующих I, II и III триместрам беременности, он снижает бактерицидную активность нейтрофилов [4]. Таким образом, очевидно, что исследования в этом направлении следует продолжать.

Наиболее вероятно, что эффекты прогестерона, наблюдаемые в

условиях *in vitro* и в условиях *in vivo* могут быть следствием активации ядерных прогестероновых рецепторы, в том числе типа nPR-B, которые, как известно [34], содержатся в нейтрофилах, а также, учитывая способность прогестерона оказывать относительно быстрые эффекты, т.е. в течение до 30 минут [13], за счет активации мембранных рецепторов прогестерона (mPR_{альфа}, mPR_{бета} и mPR_{гамма}). Эти рецепторы, как известно [35], являются вариантом суперсемейства рецепторов, ассоциированных с G-белком. Не исключено, что эффект прогестерона может реализовываться и за счет других белков поверхностной мембраны, которые способны связывать прогестерон и которые описаны в литературе как мембранные компоненты прогестеронового рецептора, или PGRMC, в том числе PGRMC1 [36].

3. Особенности функционального состояния нейтрофилов у рожениц и роль этих клеток в индукции родов. Данные по этому вопросу малочисленны [1, 13, 22, 37–41]. Так, показано [1], что в родах число НСТ-позитивных (т.е. поглощающих нитросиний тетразолий) фагоцитирующих нейтрофилов достигает максимальных значений. Ряд исследователей полагает [37], что начало родов связано с миграцией лейкоцитов, в том числе нейтрофилов в репродуктивный тракт. Эта миграция контролируется частично за счет экспрессии молекул адгезии на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток сосудов. В репродуктивном тракте некоторые молекулы адгезии локализируются в эндотелиальных клетках. Среди них — межклеточные молекулы адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1, или ICAM-1). Их экспрессия накануне родов возрастает. Известно, что ICAM-1 связывается с бета 2-интегрином CD11b на лейкоцитах. В данной работе [37] методом проточной цитометрии было показано, что после 37 недель беременности, т.е. накануне родов возрастает экспрессия молекул адгезии, в том числе CD11b на моноцитах и гранулоцитах матери. Поэтому CD11b может быть ключевой молекулой, инициирующей миграцию лейкоцитов в репродуктивный тракт в конце беременности, т.е. ключевой молекулой индукции родов. Сообщается [38] об участии лейкоцитов в процессах прайминга, т.е. в подготовке к индукции срочных и преждевременных родов. В частности, авторы рассмотрели механизм активации лейкоцитов периферической крови во время угрозы преждевременных родов. Для этих целей были получены образцы крови от беременной женщины при доношенной или недоношенной беременности, в родах или вне родов, и проведена оценка фенотипа моноцитов и нейтрофилов, производством ими мРНК цитокинов, их миграционная способность и способность продуцировать активные формы кислорода. Авторы нашли, что и при срочных родах, и при преждевременных родах возрастает процент моноцитов и нейтрофилов, а также повышается миграционная способность нейтрофилов. Кроме того, на поверхности лейкоцитов возрастает экспрессия маркеров, указывающих на активацию этих клеток. Возрастает также экспрессия матричной РНК цитокинов IL-1бета и IL-8, молекул адгезии MCP-1 и толл-подобных рецепторов (TLR-2). Авторы пришли к выводу, что нейтрофилы и моноциты периферической крови готовятся к индукции родов (как срочных, так и преждевременных). Этот процесс авторы предлагают называть праймингом. У мышей, по мнению. [41], нейтрофилы (как и моноциты) причастны к индукции срочных и преждевременных родов. Авторы предположили, что периферические лейкоциты, войдя в миометрий, продуцируют цитокины, которые вносят свой вклад в инициацию родов. Для доказательства этой гипотезы были проанализированы матки мышей во время беременности, при срочных родах, после родов, а также при преждевременных родах, которые инициировали либо путем внутриматочной инфузии липополисахарида (LPS, 125 мкг), либо путем инъекции антагониста ядерных рецепторов прогестерона препарата RU486. В матках определяли уровень цитокинов и их экспрессию. Авторы также оценивали маркеры миелиной дифференцировки клеток (Gr1, Neu7 / 4 и F4 / 80), чтобы определить тканевые макрофаги, моноциты и нейтрофилы. Установлено, что содержание макрофагов было повышено в миометрии мыши до начала срочных родов, а этому предшествовало повышение в миометрии моноцитов и нейтрофилов. Эти изменения сопровождались увеличением экспрессии генов ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов. Аналогичная ситуация характерна для преждевременных родов, о чем подробнее сказано ни-

же. В целом, авторы пришли к выводу, что лейкоциты проникают в миометрий и участвуют в активации родовой деятельности (как при доношенной беременности, так и при недоношенной). По нашим данным [13, 22], в I периоде физиологически протекающих родов у женщин процент нейтрофилов достигает максимальных значений (80%), а процент лимфоцитов — минимума (16%). Это означает, что нейтрофилы играют важную роль в защите организма матери от инфекций не только во время беременности, но и в родах. При этом установлено [13, 22], что ФАН достигает максимальных значений во время родовой деятельности. Это касается ФАН, оцениваемой по люминолзависимой хемилуминесценции и по поглотительной способности нейтрофилов, по интенсивности ПОЛ и антиоксидантной активности (АОА), оцениваемой по хемилуминесценции, индуцированной перекисью водорода с сульфатом железа, а также по содержанию лизосомально-катионных белков (ЛКБ) в гранулах нейтрофилов.

4. Влияние прогестерона и эстрогенов на функциональную активность нейтрофилов рожениц. Нами показано [13], что экзогенный прогестерон повышает люминолзависимую хемилуминесценцию нейтрофилов рожениц и содержание в гранулах нейтрофилов лизосомально-катионных белков (ЛКБ), не влияя при этом на поглотительную способность нейтрофилов и на интенсивность ПОЛ и АОА. Подобный эффект оказывает и эстрадиол, за исключением того, что под его влиянием не возрастает содержание ЛКБ [22].

5. Роль нейтрофилов в предродовом созревании шейки матки. В литературе высказано предположение об участии нейтрофилов в процессе созревания шейки матки накануне срочных родов [39, 40, 42]. Так, в опытах на крысах, а также на морских свинках, у которых, как известно, уровень прогестерона накануне родов, как у женщин и у малайзийской туяйи (*Tupaia belangeri*), не снижается, показано [42], что при индукции родов с помощью антипрогестерона (препарат RU486, или мифепристон, лилопристон, препарат ZK 112993), или с помощью эпостана как ингибитора прогестеронсинтазы, происходит созревание шейки у беременных и небеременных морских свинок и инфильтрация шейки матки полиморфными гранулоцитами, макрофагами и тучными клетками. Авторы объясняют этот эффект наличием в шейке матки хемотаксических веществ, которые продуцируются моноцитами и нейтрофилами. Введение морским свинкам в конце беременности цитокинов типа интерлейкинов IL-8 и IL-1β вызывало такие же изменения шейки матки, как и введение антипрогестина. Все это указывает на причастность нейтрофилов к созреванию шейки матки. Мы не исключаем, что такую активность нейтрофилы поддерживают за счет воздействия на них эндогенного прогестерона на мембранные прогестероновые рецепторы, а также за счет воздействия на них эндогенных эстрогенов, которые могут оказывать свое действие как за счет ядерных эстрогеновых рецепторов (ERα, ERβ), так и за счет мембранных эстрогеновых рецепторов типа GPER1. С этих позиций очевидна физиологическая роль высокого уровня прогестерона, которая, как известно [43], имеет место у женщин во время родового акта.

Однако по мнению других исследователей, нейтрофилы не имеют прямого отношения к процессам предродового созревания шейки матки [44, 45]. В частности эти данные были получены в опытах на мышах дикого типа и на генномодифицированных мышах, у которых отсутствовал ген стероид 5α-редуктазы типа I (Srd5a1-/-), в связи с чем у них не происходит созревание шейки из-за недостаточного метаболизма прогестерона в шейке матки. [44]. Авторы изучали время миграции и распределения макрофагов, моноцитов и нейтрофилов в шейке матки этих двух видов мышей на 18 день беременности и послеродовой день. Подсчитывалось число нейтрофилов и их активность (по активности миелопероксидазы), а также по экспрессии МРНК и/или экспрессии белков — хемоаттрактантов, в том числе CXCL2 и CXCL1 и других провоспалительных и адгезивных молекул (IL-1A, IL-1B, TNF CCL11, CCL5, CCL3, ITGAM, и ICAM1). Авторы установили, что число тканевых макрофагов, активность миелопероксидазы и экспрессия провоспалительных цитокинов не были увеличены в шейке матки вплоть до завершения рождения. Число нейтрофилов не изменилось после рождения, а истощение нейтрофилов не влияло на сроки или успех родов. Авторы заключили, что

для раскрытия шейки матки нейтрофилы не требуются. Кроме того, активация нейтрофилов и общей воспалительной реакции не имела значения для процесса раскрытия шейки матки. Временные характеристики миграции клеток и их активация во время беременности позволили авторам этой работы заключить, что нейтрофилы не имеют отношения к индукции раскрытия шейки матки, но участвуют в ее послеродовой модуляции. Аналогичные выводы были сделаны авторами и в их более поздней работе [45]. В данном исследовании, проведенной на мышах при использовании метода проточной цитометрии и сортировки клеток, было установлено, что содержание тканевых моноцитов и эозинофилов увеличилось в шейке матки до рождения (в зависимости от уровня прогестерона), в то время как число макрофагов оставалось неизменным. Содержание же нейтрофилов было увеличено лишь в послеродовом периоде. Авторы заключают, что макрофаги фенотипа M2 участвуют в репарации послеродовой ткани, в то время как нейтрофилы не имеют отношения к процессу ремоделирования шейки матки до рождения.

Таким образом, вопрос о роли нейтрофилов в созревании шейки матки требует дополнительных исследований, особенно в отношении их роли при хронических инфекциях полового тракта, являющихся, как известно, одной из основных причин преждевременного укорочения шейки матки и преждевременных родов.

6. Особенности функционального состояния нейтрофилов (ФАН) у женщин при угрозе преждевременных родов (УПР) и влияние на него прогестерона. Ряд авторов исследовали состояние нейтрофилов при УПР или при преждевременных родах [13, 16, 22, 23, 38, 41, 46, 47]. Так, ряд авторов [46], отмечая, что экспериментальные и клинические исследования подтверждают роль плода в индукции срочных и преждевременных родов, доказывает, что индукция родов обусловлена одновременно воспалительным процессом и у плода, и у матери. Для этого авторы оценивали уровень цитокинов в крови матери при преждевременных родах у 55 женщин и у 50 при нормальной беременности. При этом кровь анализировали для определения фенотипа гранулоцитов и моноцитов с помощью моноклональных антител как маркеров CD11b, CD14, CD15, CD16, CD18, CD49d, CD62L, CD64, CD66b, и HLA-DR. Оценивали также продукцию активных форм кислорода и свободных радикалов. Авторы установили, что преждевременные роды связаны со значительным увеличением CD11b, CD15, CD66b на гранулоцитах и CD11b и CD15 на моноцитах, а также с повышением в нейтрофилах и моноцитах продукции кислорода и свободных радикалов. Авторы заключают, что преждевременные роды с неповрежденными мембранами сопровождаются фенотипическими и метаболическими изменениями материнских гранулоцитов и моноцитов. В другом исследовании показано [16], что число нейтрофилов, содержащих антиген-2 человеческого нейтрофилов (human neutrophil antigen-2a, HNA-2a) при беременности возрастает, а после родов — снижается. При УПР количество HNA-2a-положительных нейтрофилов снижено, что косвенно указывает на снижение ФАН при этом состоянии. Сообщается [38] об участии нейтрофилов и моноцитов в индукции преждевременных родов (как и срочных). В частности, авторы рассмотрели механизм активации лейкоцитов периферической крови при УПР. Анализ показал, что преждевременные роды (как и срочные роды) связаны с увеличением процента моноцитов и нейтрофилов, а также с повышением миграционной способности нейтрофилов и с повышением экспрессии на поверхности лейкоцитов маркеров, указывающих на активацию этих клеток. При этом в лейкоцитах была увеличена экспрессия матричной РНК IL-1β и IL-8, MCP-1 и TLR-2. Авторы пришли к выводу, что лейкоциты периферической крови готовятся к активации родов (и срочных, и преждевременных), т.е. проходят прайминг. Разделяя представление о том, что локальное воспаление и повышение экспрессии толл-подобных рецепторов (TLR4) в матке причастны к индукции преждевременных родов [47], авторы исследовали 41 женщину с преждевременными родами и 41 — с несложным течением беременности. Методами ПЦР и проточной цитометрии ими показано, что, у женщин спонтанные преждевременные роды связаны с увеличением уровня экспрессии толл-подобных рецепторов (TLR4) в моноцитах и нейтрофилах материнской крови. Так, скорректированные средние уровни МРНК для TLR4 в моноцитах и нейтрофи-

лах составили $0,788 \pm 0,037$ (стандартная ошибка) при преждевременных родах и $0,348 \pm 0,038$ при беременности без УПР. Это означает, что моноциты и нейтрофилы периферической крови активированы при преждевременных родах. Авторы полагают, что уровень TLR4 в моноцитах и нейтрофилах можно использовать как биомаркер преждевременных родов. Исследуя родовой процесс у мышей, O. Shynlova et al. [41] полагают, что у этих животных, как и у человека, нейтрофилы и моноциты миометрия причастны к индукции родов, в том числе преждевременных. Авторы предположили, что периферические лейкоциты, войдя в миометрий, продуцируют цитокины, которые вносят свой вклад в инициацию родов. Как уже отмечалось выше, авторам удалось установить, что при преждевременных родах (как и при срочных) содержание макрофагов повышается в миометрии мыши до начала преждевременных родов, индуцированных RU486. Этому предшествовало повышение в миометрии моноцитов и нейтрофилов. Эти изменения сопровождались увеличением экспрессии генов ряда провоспалительных цитокинов/хемокинов. Преждевременные роды, индуцированные ЛПС, характеризовались сильной провоспалительной реакцией и массовым притоком азота в тканях миометрия. Авторы заключают, что моноциты и нейтрофилы, будучи привлеченными в миометрий, играют ведущую роль в индукции родов, в том числе преждевременных. В другой работе [23] оценивалась хемотаксическая активность лейкоцитов, полученных из децидуальной ткани, миометрия, шейки матки, плодных оболочек и плаценты у морской свинки, в том числе при нормальной беременности, а также при срочных и преждевременных родах, вызываемых блокатором прогестероновых рецепторов препаратом RU486. Показано, что повышение хемотаксической активности лейкоцитов имеет место в амниохорионе в конце беременности, т.е. накануне срочных родов и во время этих родов. При RU486-индуцированных преждевременных родах хемотаксическая активность лейкоцитов из амниохориона и шейки матки была снижена; при этом концентрация прогестерона в материнской крови оставалась высокой. Авторы заключают, что хемотаксическая активность лейкоцитов возрастает при срочных родах.

В отличие от цитируемых выше работ, в наших исследованиях [13, 22] при изучении нейтрофилов венозной крови 10 женщин, находящихся в отделении патологии беременности по поводу УПР, показано, что у этих женщин процент нейтрофилов остается таким же высоким (71%), как и у женщин без УПР (68–69%). Это говорит о том, что при УПР нейтрофилопоз не нарушен. Однако ФАН у женщин с УПР оказалось более низкой, чем у беременных женщин без УПР. Это касается ФАН, оцениваемой по люминолзависимой хемиллюминесценции (ЛХЛ), что указывает на снижение активности НАДФН-оксидазы, интенсивности ПОЛ и антиоксидантной активности, оцениваемых по хемиллюминесценции, индуцированной перекисью водорода с сульфатом железа. Однако нейтрофилы сохраняли такую же поглотительную способность и способность к синтезу лизосомальных катионных белков (ЛКБ), как у беременных женщин без УПР. Показано [13], что у женщин при УПР экзогенный прогестерон (10^{-8} г/мл) при 30-минутном воздействии не повышает скорость адгезии нейтрофилов, не усиливает поглотительную способность нейтрофилов, хотя при этом сохраняет способность повышать ПОЛ, АОА и содержание ЛКБ. Экзогенный эстроген повышал активность НАДФН-оксидазы, но утрачивал способность повышать поглотительную способность нейтрофилов, усиливать интенсивность ПОЛ и АОА и повышать содержание лизосомальных катионных белков (ЛКБ) [22]. Все это означает, что снижение ФАН при УПР, вероятно, связано со снижением эффективности активации ядерных рецепторов прогестерона типа PR-B и эстрогенов (ERальфа, ERбета) и/или мембранных рецепторов прогестерона ($mPR_{\text{альфа}}$, $mPR_{\text{бета}}$, $mPR_{\text{гамма}}$) и мембранных рецепторов эстрогенов (GPER1 и другие изоформы).

Наши данные [13, 22] позволяют утверждать, что снижение ФАН может провоцировать развитие локальной инфекции у матери вследствие снижения эффективности неспецифического иммунитета. Это, в свою очередь, будет способствовать повышению продукции провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1 β и TNFальфа, что будет активировать транскрипционный фактор NF-kB, с участием которого будет блокироваться экспрессия ядерных прогестероновых рецепторов типа nPR-B. В свою оче-

редь, это будет уменьшать способность прогестерона повышать экспрессию бета2-адренорецепторов (AR) в миоцитах матки, а, следовательно, снижать степень влияния на сократительный аппарат матки так называемого бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (бета-АРИМ) [48] и повышать сократительную деятельность матки (СДМ). Очевидно, что до начала развития инфекции должна быть причина, первоначально вызывающая снижение ФАН. Это может быть 1) наличие низкого уровня прогестерона и/или низкого уровня эстрогенов; 2) отсутствие ядерных рецепторов прогестерона. Возможны и другие причины. С этих позиций следует важный вывод о том, что при терапии УПР усилия должны быть направлены на повышение активности нейтрофилов, в том числе за счет введения прогестерона, или эстрогена или их смеси. Не исключено, что в экстренных ситуациях может быть эффективно введение нейтрофильного концентрата, т.е. нейтрофилов с высокой активностью.

Кроме того, следствием представления о том, что при беременности может возникать гипофункция нейтрофилов, вполне допустимо предположение о том, что шейчная дистония (ригидность шейки матки) в родах может быть следствием этой гипофункции, так, не исключается [39, 40], что нейтрофилы принимают активное участие в процессе «созревания» шейки матки. Таким образом, полагаем, что ФАН может быть индикатором эффективности прогестерона и функционирования бета-АРИМ.

Важно подчеркнуть, что будущие исследования должны уточнить — какова ФАН при УПР — она повышена, как указывает ряд авторов [16, 23, 38, 41, 46, 47] или снижена, как отмечено в наших исследованиях [13, 22].

В этом аспекте следует отметить, что индукция срочных родов, вероятнее всего, идет не за счет снижения функциональной активности нейтрофилов (и развития инфекции), а за счет появления фактора, который на генетическом уровне определяет продолжительность вынашивания плода. У крысы он, вероятно, начинает продуцироваться на 20–21 день беременности, у кролика на 29–30 день, а женщины — на сроках 38–42 недели беременности. Именно этот фактор, как мы полагаем, вызывает активацию транскрипционного фактора NF-kB, который снижает экспрессию ядерных прогестероновых рецепторов PR-B, а тем самым — и уменьшает степень ингибирующего влияния бета-АРИМ на сократительный аппарат матки. В роли такого фактора могут выступать хемокин MCP-1, продуцируемый эндометрием, миометрием и трофобластом. Как известно, уровень продукции MCP-1 возрастает перед родами [41]. В качестве индуктора спонтанных родов могут также выступать белок кальгранулин А и кальгранулин В (или белки S100A8 и S100A9), которые появляются в околоплодных водах женщин в конце III триместра беременности [49] или при преждевременных родах [50]. Как известно, хемокин MCP-1 повышает способность интерлейкина IL-1бета и ФНО- α активировать NF-kB [51] и тем самым снижает эффективность активации ядерных прогестероновых рецепторов типа PR-B. Подобный эффект оказывают кальгранулин А и кальгранулин В [52], который содержится и в нейтрофилах [52].

7. Роль нейтрофилов в послеродовой инволюции матки. Считается [41], что у мышей иммунные клетки миометрия, включая нейтрофилы, причастны не только к индукции срочных или преждевременных родов, но и к послеродовой инволюции матки. Авторы, о результатах которых уже сообщалось выше, установили, что послеродовой период протекает одинаково во всех трех моделях, т.е. у рожавших в срок крыс, или у крыс, рожавших преждевременно вследствие внутриматочной инфузии липополисахарида (LPS, 125 мкг), либо инъекции антагониста ядерных рецепторов прогестерона RU 486. В частности, во всех ситуациях в послеродовом периоде повышается уровень цитокинов в миометрии и сохраняется высокая инфильтрация миометрия иммунными клетками, в том числе нейтрофилами. Авторы заключают, что проникающие в матку лейкоциты, в том числе нейтрофилы и макрофаги играют главную роль в послеродовой инволюции матки.

8. Роль нейтрофилов в патогенезе преэклампсии. Ряд авторов считает, что повышенная функциональная активность нейтрофилов и моноцитов имеют прямое отношение к формированию преэклампсии [5, 21, 53–58]. Так, многими авторами преэклампсия рассматривается как системный внутрисосудистый воспали-

тельный процесс, который является следствием активации эндотелиальных клеток и их дисфункции [53]. В этом свете авторы [53], используя метод проточной цитометрии, анализировали состояние нейтрофилов и моноцитов у женщин с преэклампсией (n=31) и у здоровых беременных (n=58), подобранных по гестационному возрасту. В периферической венозной крови они проанализировали фенотип гранулоцитов и моноцитов, используя для этого моноклональные антитела для селективной дифференцировки кластера (CD) антигенов, в том числе CD11b, CD14, CD16, CD18, CD62L, CD49d, CD64, CD66b, и HLA-DR. Оценивали также базальный уровень образования активных форм кислорода и интенсивность окислительного всплеска. Эти авторы показали, что при преэклампсии значительно увеличена экспрессия CD11b на гранулоцитах и на моноцитах, но снижена экспрессия CD62L на гранулоцитах. Базальный уровень образования активных форм кислорода был увеличен в моноцитах, но не в гранулоцитах. Окислительный взрыв был выше в обоих видах клеток. Авторы заключают, что преэклампсия ассоциируется с фенотипическими и метаболическими изменениями гранулоцитов и моноцитов. В другой работе [54] исследовали венозную кровь, полученную одновременно из локтевой вены и из маточных сосудов во время кесарева сечения у 30 женщин с преэклампсией, у 29 с неосложненной беременностью, и у 17 небеременных женщин. Показано, что у женщин с преэклампсией повышена активность нейтрофилов и моноцитов, и это повышение возникает в процессе прохождения крови через плаценту, что имеет прямое отношение к патогенезу преэклампсии. В частности, у женщин с преэклампсией экспрессия в нейтрофилах интегринов CD11a, CD11b, CD11c, CD35 и CD59 была выше в образцах крови, полученной из матки, чем от локтевой вены. Аналогично, на моноцитах экспрессия интегринов CD11a, CD11c, CD49d, CD46 и CD59 также была выше в образцах из матки, чем от локтевой вены. Тем самым эти авторы продемонстрировали причастность плаценты к патогенезу преэклампсии. Отмечается [55], что в литературе сформировано представление, согласно которому при преэклампсии имеет место активация врожденного иммунного ответа (нейтрофилы и моноциты) в крови плода и новорожденных. В данной работе авторы дополнили это положение представлением о том, что преэклампсия ассоциирована с повышением в пуповинной крови содержания натуральных киллеров (CD3-, CD56+, CD16+). Отмечено [56], что наиболее характерной иммунологической находкой при преэклампсии являются данные об активации врожденной (нейтрофилы, макрофаги и пр.) и адаптивной (Т- и В-клетки) иммунной системы. Активированные нейтрофилы, моноциты и натуральные киллеры (NK) инициируют воспаление, которые вызывают дисфункцию эндотелия, а активированные Т-клетки поддерживают неадекватную толерантность к плоду во время беременности. Профиль цитокинов при преэклампсии показывает, что производство провоспалительных цитокинов типа 1, которые вызывают воспаление, является доминирующим, в то время как продукция противовоспалительных цитокинов (цитокины типа 2) снижена. Таким образом, по мнению этих авторов [56], системная иммуоактивация может быть одной из причин преэклампсии. По мнению [57], нейтрофилы, а не лимфоциты и не моноциты инфильтрируют системные сосуды у женщин с преэклампсией, т. е. именно нейтрофилы являются основными виновниками этого состояния. Этот вывод вытекает из анализа подкожного жира, который был получен при кесаревом сечении или абдоминальной хирургии от 7 нормальных небеременных женщин, 7 женщин с нормальной беременностью, и 7 женщин с преэклампсией. Ткани методом иммуногистохимии окрашивали на наличие CD14 как антигена моноцитов /макрофагов, на антигена CD99 как антигена лимфоцитов и CD66b как антигена нейтрофилов. Авторы установили, что CD14, т. е. моноциты — макрофаги имелись в жировой ткани, но отсутствовали в сосудах всех групп женщин. CD99-окрашенные клетки, т. е. лимфоциты были представлены в примерно в 20–30% сосудов без разницы между группами. CD66b-окрашенные клетки, т. е. нейтрофилы присутствуют во всех группах со значительно большим процентом при преэклампсии, чем у здоровых беременных или у небеременных женщин (70 против 43 и 21%, соответственно). Таким образом, CD66b клетки (т. е. нейтрофилы) наиболее распространенный тип клеток, которые проникали в сосуды у женщин

с преэклампсией, и именно они — основные виновники развития преэклампсии. В другой работе при оценке содержания отдельных форм лейкоцитов у женщин с нормальной беременностью и при беременности, осложненной преэклампсией, или ПЭ (80 женщин без ПЭ, 80 — с мягкой формой ПЭ и 80 с тяжелой ПЭ), установлено [58], что общее количество лейкоцитов было значительно увеличено у женщин с тяжелой ПЭ по сравнению с женщинами с умеренной ПЭ и здоровыми беременными (10,66 против 9,47 и против $8,55 \times 10^9/\text{л}$), соответственно. Увеличение общего количества лейкоцитов, в основном, происходит за счет увеличения численности нейтрофилов: их число составили при тяжелой ПЭ — $8,05 \times 10^9/\text{л}$, при мягкой ПЭ — $6,69 \times 10^9/\text{л}$, а при отсутствии ПЭ — $5,90 \times 10^9/\text{л}$. В то же время различия между указанными группами по моноцитам и лимфоцитам не выявлено. Таким образом, лейкоцитоз при ПЭ обусловлен в основном нейтрофилами. В работе [59] исследовали 33 женщины с нормальной беременностью, 33 — с преэклампсией и 33 — с гипотрофией плода, т. е. с имеющими малый вес для данного гестационного возраста. В периферической крови определяли содержание и фенотип гранулоцитов и моноцитов методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител для выявления антигенов CD11b, CD14, CD16, CD18, CD62L, CD49d, CD64, CD66b, и HLA-DR. Оценивали также внутриклеточные активные формы кислорода (iROS) в базальных условиях и после стимуляции окислительного стресса. Авторы установили, что при преэклампсии имеет место активация гранулоцитов и моноцитов, хотя базальный уровень iROS и окислительный взрыв у нейтрофилов, в отличие от моноцитов, не был повышен. При гипотрофии плода активация нейтрофилов и моноцитов была ниже, чем при преэклампсии. Исследуя методом иммунофлуоресцентной микроскопии фагоцитарный индекс нейтрофилов и моноцитов периферической крови 25 здоровых беременных, 25 женщин с преэклампсией и 20 здоровых небеременных женщин, установили [21], что способность к фагоцитированию молекул зимозана у нейтрофилов беременных женщин снижена. При преэклампсии фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов снижается еще в большей степени, чем у здоровых беременных.

9. Заключение. Обзор данных литературы позволяет сделать следующее заключение.

1. При физиологически протекающей беременности в крови матери повышается абсолютное и относительное содержание нейтрофилов. По мнению ряда авторов, функциональная активность нейтрофилов (ФАН) при беременности снижается, но по данным других авторов, в том числе и авторов обзора, ФАН возрастает. На это указывает рост продукции цитокина IL-8, повышение способности нейтрофилов к фагоцитозу, в том числе за счет роста числа НСТ-позитивных нейтрофилов, рост люминолзависимой хемилюминесценции, повышение продукции активных форм кислорода, увеличение интенсивности окислительного взрыва, рост перекисного окисления липидов, рост антиоксидантной активности, повышение содержания в гранулах нейтрофилов лизосомальных катионных белков. Все это подтверждает представление ряда авторов [21, 41, 60] о том, что при физиологической беременности активность врожденного (неспецифического) иммунитета возрастает, что компенсирует снижение активности адаптивного (специфического) иммунитета и тем самым повышает устойчивость матери и плода к возбудителям инфекции. Кроме того, наши данные подтверждают представления многих авторов [59, 60] о том, что беременность - это своеобразное системное воспаление, в котором нейтрофилы играют одно из ведущих мест и, помимо выполнения защитной функции, участвуют в формировании сократительной деятельности матки (СДМ), оптимальной для вынашивания плода. Так как бета-адренорецепторному ингибирующему механизму (бета-АРИМ), как мы полагаем [43, 48], принадлежит в этом процессе ведущая роль, то можно предположить, что именно с участием нейтрофилов и моноцитов происходит поддержание высокого уровня экспрессии бета2-адренорецепторов (бета2-АР) в миоцитах матки беременных женщин, активация которых ингибирует спонтанную и вызванную утеростимуляторами СДМ. Таким образом, задача будущих исследований состоит в том, чтобы найти взаимосвязь между функциональной активностью нейтрофилов (и, вероятно, моноцитов) и эффективностью активации

бета2-АР. Мы не исключаем, что продукция так называемого эндогенного сенсибилизатора бета-АР (ЭСБАР), способного поддерживать высокую эффективность активации бета2-АР миоцитов матки за счет снижения скорости их десенситизации [43, 48], также прямо или опосредовано контролируется с участием нейтрофилов и моноцитов.

2. Данные литературы относительно роли нейтрофилов в индукции родов пока малочисленны. В основном, эти данные, как и результаты наших исследований, свидетельствуют о том, что ФАН в родах становится еще выше (за счет предродового прайминга?) и это, вероятно, имеет прямое отношение к активации СДМ. Не исключено, что это связано с массивным входом в миометрий моноцитов и нейтрофилов, цитокины и хемокины которых блокируют работу бета-АРИМ, т.е. снижают эффективность активации бета2-АР и повышают эффективность активации альфа-АР миоцитов матки и тем самым способствуют повышению чувствительности этих миоцитов к известным утеростимуляторам (в том числе к окситоцину, серотонину, гистамину). Пока, однако, не получено убедительных данных об участии нейтрофилов (и моноцитов) в предродовом созревании шейки матки.

3. Ряд данных литературы указывают на то, что при УПР, т.е. при угрозе преждевременных родов ФАН возрастает, как и при срочных родах. Однако согласно результатам наших исследований, при УПР, наоборот, ФАН снижена. Это послужило основанием предложить гипотезу о развитии локальной инфекции вследствие гипофункции нейтрофилов, результатом которой является последующая активация ФАН и индукция преждевременных родов.

4. В единичных исследованиях показано, что нейтрофилы имеют прямое отношение к послеродовой инволюции матки.

5. Данные литературы о регуляции функциональной активности нейтрофилов при беременности и в родах немногочисленны и неоднозначны. Преимущественно, усилия исследователей сконцентрированы на роли прогестерона и эстрогенов в этом процессе. В настоящее время формируется представление, согласно которому, именно прогестерон и эстрогены повышают ФАН при беременности и накануне родов. В частности, с учетом наших данных, прогестерон ускоряет адгезию нейтрофилов, увеличивает активность НАДФН-оксидазы, увеличивает поглотительную способность нейтрофилов, повышает интенсивность образования свободных радикалов кислорода, повышает активность миелопероксидазы, повышает содержание лизосомальных катионных белков (ЛКБ) в гранулах, усиливает формирование и активность нейтрофильных ловушек. Этот эффект прогестерона реализуется, вероятно, за счет его воздействия на ядерные рецепторы прогестерона (типа PR-B) и дополнительно — через мембранные рецепторы прогестерона (mPRальфа, mPRбета и mPRгамма). Эффекту прогестерона способствуют эстрогены, которые воздействуют на нейтрофилы через ядерные рецепторы эстрогенов (nER альфа и/или nERбета) и мембранные рецепторы эстрогенов (mERальфа или GPER1). Наиболее вероятно, что при УПР эффективность активации прогестероновых рецепторов (ядерных и/или мембранных) снижается, что приводит к гипофункции нейтрофилов, как это показано было авторами данной статьи. Если предлагаемая гипотеза о гипофункции нейтрофилов при УПР будет подтверждена и другими исследователями, то очевидно, что создание методов, повышающих ФАН — это будет шаг вперед в профилактике преждевременных родов. Важно подчеркнуть, что нейтрофилы как ядро-содержащие клетки могут стать основным методом оценки эффективности и целесообразности проведения прогестеронотерапии при УПР и конкретной женщины.

6. Данные литературы свидетельствуют о том, что гиперфункция нейтрофилов, в том числе обусловленная плацентой, может быть причиной развития преэклампсии. Это означает, что создание методов, снижающих ФАН, может быть перспективным направлением профилактики и лечения преэклампсии.

Таким образом, поиск методов, регулирующих функциональную активность нейтрофилов — этот путь к созданию новых методов профилактики преждевременных родов и преэклампсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Изд-е 2-е, перераб. и доп. Новосибирск: Наука, 1989. - 344 с.

2. Долгушин И.И., В. Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. - Екатеринбург, УрО РАН. - 2001. 284 с.

3. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria.// *Science*. 2004; V. 303, № 5663. P.1532-1535.

4. Долгушин И.И., Смирнова Т.Г., Савочкина А.Ю., Шишкова Ю.С., Долгушина В.Ф., Курносенко И.В. Влияние прогестерона на фагоцитарную, кислородзависимую бактерицидную функцию нейтрофилов и их способность образовывать внеклеточные ловушки // *Иммунология*. -2012. №5. С.243-245.

5. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Современное представление о роли нейтрофилов в противоопухолевом иммунитете // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005. №8. С. 51-54.

6. Pitkin R., Witte D. Platelet and leukocyte counts in pregnancy.// *JAMA*. 1979; V.242, № 24. P. 2696-2698.

7. Mercelina-Roumans P., Ubachs J., van Wersch J. Leucocyte count and leukocyte differential in smoking and non-smoking females during pregnancy.// *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994; V.55, № 3. P. 169-173.

8. Lurie S., Rahamim E., Piper I., Golan A., Sadan O. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy.// *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; V.136, № 1. P. 16-19.

9. Valdimarsson H., Mulholland C., Fridriksdottir V., Coleman D. A longitudinal study of leukocyte blood counts and lymphocyte responses in pregnancy: a marked early increase of monocyte-lymphocyte ratio.// *Clin Exp Immunol*. 1983; V.53, № 2. P. 437-443.

10. Nasu M., Fujiyasu S., Iwatani Y., Amino N., Tanizawa O, Miyai K. [Changes of differential leukocyte counts during pregnancy and in the postpartum period]. Article in Japanese// *Rinsho Byori*. 1992; V. 40, № 12. P. 1292-1296.

11. Kühnert M., Strohmeier R., Stegmüller M., Halberstadt E. Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 1998 - V 76, № 2. P. 147-151.

12. Luppi P., Haluszczak C., Betters D., Richard C., Trucco M., DeLoia J. Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women.// *J Leukoc Biol*. 2002; V. 72, № 5. P. 874-884.

13. Зайцева О.О., Худяков А.Н., Соломина О. Н. Оценка прогестеронреактивности нейтрофилов при угрозе преждевременных родов. // *Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: Материалы VII всероссийской молодежной научной конференции*. - Киров: ВятГУ, 2015. - С. 62-65.

14. Faas M., Moes H., van der Schaaf G., de Leij L., Heineman M. Total white blood cell counts and LPS-induced TNF alpha production by monocytes of pregnant, pseudopregnant and cyclic rats.// *Reprod Immunol*. 2003; V. 59, № 1. P.39-52.

15. Luppi P., Haluszczak C., Trucco M., DeLoia J. Normal pregnancy is associated with peripheral leukocyte activation.// *Am J Reprod Immunol*. 2002; V.47, № 2. P. 72-81.

16. Taniguchi K., Nagata H., Katsuki T., Nakashima C., Onodera R., Hiraoka A., Takata N., Kobayashi M, Kambe M. Significance of human neutrophil antigen-2a (NB1) expression and neutrophil number in pregnancy.// *Transfusion*. 2004; V.44, № 4. P. 581-585.

17. Björkstén B., Söderström T., Damber M., von Schoultz B., Stigbrand T. Polymorphonuclear leucocyte function during pregnancy // *Scand. J. Immunol*. 1978. V. 8, № 3. - P.257 -262.

18. Naccasha N., Gervasi M., Chaiworapongsa T., Berman S., Yoon B., Maymon E., Romero R. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection.// *Am J Obstet Gynecol*. 2001; V.185, № 5. P. 1118-1123.

19. Хлыбова С. В. Состояние адренергического механизма и содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений // *Автореф. дисс...д.м.н. -М., 2007. - 32 с.*

20. Segerer S., Kammerer U., Kapp M., Dietl J., Rieger L. Upregulation of chemokine and cytokine production during pregnancy.// *Gynecol Obstet Invest*. 2009; V. 67, № 3. P. 145-150.

21. Lampé R., Kövér Á., Szűcs S., Pál L., Árnay E., Adány R., Póka R.. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy.// *J Reprod Immunol*. 2015; V.107. P. 26-30

22. Худяков А.Н., Зайцева О.О., Соломина О.Н. Изучение эстро-

- генореактивности нейтрофилов крови женщин на разных сроках беременности и при угрозе преждевременных родов // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: Материалы VII всероссийской молодежной научной конференции. Киров: ВятГГУ, 2015. С. 166-169.
23. Gomez-Lopez N., Tong W., Arenas-Hernandez M., Tanaka S., Najjar O., Olson D., Taggart M., Mitchell B. Chemotactic activity of gestational tissues through late pregnancy, term labor, and RU486-induced preterm labor in Guinea pigs. // *Am J Reprod Immunol.* 2015;73, № 4. P. 341-352.
24. Потапова С.Г., Хрустиков В.С., Демидова Н.В., Козинец Г.И. Изучение поглотительной способности нейтрофилов крови с использованием инертных частиц латекса // Проблемы гематологии и переливания крови. 1977. №9. С. 58-59.
25. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Применение реакции восстановления нитросинего тетразолия для оценки функционального состояния нейтрофилов человека // *Казанский медицинский журнал.* – 1977. № 5. С. 99-100.
26. Радаева М.В., Конторщикова К.Н., Королева Е.Ф. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы как показатель эффективности и безопасности озонотерапии // *Казанский медицинский журнал.* 2007. Т.88, №4. Приложение. С. 129-131.
27. Славинский А.А., Никитина Г.В. Цитохимическое выявление катионных белков в гранулоцитах крови амидо-черным 10Б для визуальной оценки и компьютерного анализа изображения // *Клиническая лабораторная диагностика.* 1999. №2. С. 35-37.
28. Ширшев С.В., Некрасова С.А., Заморина И. Влияние гормонов репродукции на активность миелопероксидазы нейтрофилов // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2006. № 3, вып.1(14). С.162-164.
29. Harris L., Aplin J. Vascular remodeling and extracellular matrix breakdown in the uterine spiral arteries during pregnancy // *Reprod. Sci.* 2007. - V. 14, № 8 Suppl. P. 28-34.
30. Ширшев С.В., Некрасова И.В. Влияние женских половых стероидных гормонов на микробицидную активность нейтрофилов // *Проблемы эндокринологии.* 2010. №1. С.26-30.
31. Ширшев С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции. Т.2. Екатеринбург: УрО РАН. 2002.- 557 с.
32. Ширшев С.В., Куклина Е.М., Баженова А.В. Влияние прогестерона на фагоцитарную и окислительную активность моноцитов и нейтрофилов // *Вестник Пермского университета.* 2008. Вып. 9 (25). С. 87-90.
33. Некрасова И.В., Ширшев С.В. Роль лимфоцитов и ИЛ-10 в регуляции прогестероном фагоцитарной активности нейтрофилов человека // *Симбиоз Россия 2009: материалы II Всероссийского с межд. участием конгресса студентов и аспирантов-биологов.* Пермь, 2009. С.310-312.
34. Revelli A., Mascobrio M., Tesarik J. Monogenetic actions of steroid hormones in reproductive tissues // *Endocr. Rev.* 1998; V.19, № 3. P. 3-17.
35. Wetendorf M., DeMayo F. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus. // *Int J Dev Biol.* 2014; V. 58, № 2-4. P. 95-106.
36. Cahill M. Progesterone receptor membrane component 1: an integrative review // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007. V.105, № 1-5. P. 16-36.
37. Luppi P., Irwin T., Simhan H., Deloia J. CD11b Expression on circulating leukocytes increases in preparation for parturition. // *Am J Reprod Immunol.* 2004; V.52, № 5. P. 323-329.
38. Yuan M., Jordan F., McInnes I., Harnett M., Norman J. Leukocytes are primed in peripheral blood for activation during term and preterm labour. // *Mol Hum Reprod.* 2009; V.15, № 11.- P. 713-724.
39. Долгушин И.И., Смирнова Т.Г., Савочкина А.Ю., Шишкова Ю.С., Пегушина И.В., Курносенко И.В., Гизингер О.А. Роль прогестерона и нейтрофильных гранулоцитов в защите слизистой оболочки репродуктивного тракта // *Российский иммунологический журнал.* 2012. Т.6 (14), №2 (1). С.53-54.
40. Сытова Л.А., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Мартенова А.А. Продукция GRO α и экспрессия CXCR2 – рецепторов на нейтрофилах на системном уровне при «созревании» шейки матки // *Российский аллергологический журнал.* 2012, №1, вып.1. С.304-305
41. Shynlova O., Nedd-Roderique T., Li Y., Dorogin A., Lye S. Myometrial immune cells contribute to term parturition, preterm labour and post-partum involution in mice. // *J Cell Mol Med.* 2013; V.17, № 1. P. 90-102
42. Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. // *Hum Reprod.* 1994; 9, Suppl 1. P. 131-161.
43. Циркин В.И., Дворянский С.А., Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). - Киров, 1997. - 270 с.
44. Timmons B., Mahendroo M. Timing of neutrophil activation and expression of proinflammatory markers do not support a role for neutrophils in cervical ripening in the mouse. // *Biol Reprod.* 2006; V.74, № 2. P. 236-245.
45. Timmons B., Fairhurst A., Mahendroo M.. Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition. // *J Immunol.* 2009; V. 182, № 5. P. 2700-2707.
46. Gervasi M., Chaiworapongsa T., Naccasha N., Blackwell S., Yoon B., Maymon E., Romero R. Phenotypic and metabolic characteristics of maternal monocytes and granulocytes in preterm labor with intact membranes. // *Am J Obstet Gynecol.* 2001; V.185, № 5. P. 1124-1129.
47. Pawelczyk E., Nowicki B., Izban M., Pratap S., Sashti N., Sanderson M., Nowicki S. Spontaneous preterm labor is associated with an increase in the proinflammatory signal transducer TLR4 receptor on maternal blood monocytes. // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010 ;V.10. 66.
48. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Хлыбова С.В. Бета-адренорецепторный ингибирующий механизм и его роль в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин и рожениц (обзор литературы) // *Уральский медицинский журнал.* 2014 № 4. С. 5-14.
49. Гунько В.О., Погорелова Т.В., Линде В.А. Участие фактора NF-kB и его регуляторных белков в развитии осложненной беременности // *Проблемы репродукции.* 2013. №2. С.87-90.
50. Espinoza J., Chaiworapongsa T., Romero R., Edwin S., Rathnasabapathy C., Gomez R., Bujold E., Camacho N., Kim Y., Hassan S., Blackwell S., Whitty J., Berman S., Redman M., Yoon B., Sorokin Y. Antimicrobial peptides in amniotic fluid: defensins, calprotectin and bacterial/permeability-increasing protein in patients with microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, preterm labor and premature rupture of membranes. // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2003. V.13, № 1. P. 2-21.
51. Shynlova O., Tsui P., Dorogin A., Lye S.. Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL-2) integrates mechanical and endocrine signals that mediate term and preterm labor. // *J Immunol.* 2008; V.181, № 2. P. 1470-1479
52. Nacken W., Roth J., Sorg C., Kerkhoff C. S100A9/S100A8: Myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players in innate immunity. // *Microsc Res Tech.* 2003.-V. 60, № 6. P. 569-580.
53. Gervasi M., Chaiworapongsa T., Pacora P., Naccasha N., Yoon B., Maymon E., Romero R. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. // *Am J Obstet Gynecol.* 2001; V.185, № 4. P.792-797.
54. Mellembakken J., Aukrust P., Olafsen M., Ueland T., Hestdal K., Videm V. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia. // *Hypertension.* 2002; V.39, № 1. P. 155-160.
55. Bujold E., Chaiworapongsa T., Romero R., Gervasi M., Espinoza J., Goncalves L., Berman S., Yoon BH, Kim YM. Neonates born to pre-eclamptic mothers have a higher percentage of natural killer cells (CD3-/CD56+16+) in umbilical cord blood than those without preeclampsia. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; V.5. P. 305-312.
56. Saito S., Shiozaki A., Nakashima A., Sakai M., Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. // *Mol Aspects Med.* 2007; V.28, № 2. P. 192-209.
57. Cadden K., Walsh S. Neutrophils, but not lymphocytes or monocytes, infiltrate maternal systemic vasculature in women with preeclampsia. // *Hypertens Pregnancy.* 2008; V. 27, № 4.- P. 396-405
58. Canzoneri B., Lewis D., Groome L., Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. // *Am J Perinatol.* 2009; V.26, № 10. P. 729-732.
59. Oggé G., Romero R., Chaiworapongsa T., Gervasi M., Pacora P.,

Erez O., Kusanovic J., Vaisbuch E., Mazaki-Tovi S., Gotsch F., Mittal P., Kim Y., Hassan S. Leukocytes of pregnant women with small-for-gestational age neonates have a different phenotypic and metabolic activity from those of women with preeclampsia. // J Matern Fetal Neonatal Med. 2010; V.23, № 6. P. 476-487.

60. Schumacher M., Mattern C., Ghomari A., Oudinet J., Liere P., Labombarda F., Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. // Prog Neurobiol. 2014; V. 113: P. 6-39.

Авторская справка

Циркин Виктор Иванович

Казанский государственный медицинский университет;

Вятский государственный гуманитарный университет

доктор медицинских наук, профессор

Российская Федерация, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Российская Федерация, 610002, Киров, ул. Красноармейская, 26

tsirkin@list.ru

Анисимов Константин Юрьевич

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

kuanisimov@mail.ru

Полежаева Татьяна Витальевна

Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН

доктор биологических наук, доцент, зав. лабораторией криофизиологии крови

Российская Федерация, 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Перво-

майская, 50

ddic@yandex.ru

Зайцева Оксана Олеговна

Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН

кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории кри-

офизиологии крови

Российская Федерация, 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Перво-

майская, 50

ddic@yandex.ru

Худяков Андрей Николаевич

Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН

кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории криофизиологии кро-

ви

Российская Федерация, 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Перво-

майская, 50

ddic@yandex.ru

Соломина Ольга Нурзадиновна

Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН

кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории криофизиологии кро-

ви

Российская Федерация, 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Перво-

майская, 50

ddic@yandex.ru

Хлыбова Светлана Вячеславовна

Институт последипломного образования Кировской государственной медицинской

академии

доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112

svekhlybova@yandex.ru

Дмитриева Светлана Леонидовна

Кировский клинический областной перинатальный центр

кандидат медицинских наук, заведующая послеродовым отделением

Российская Федерация, 610048, г. Киров, ул. Московская, д.163

Swdmitr09@yandex.ru

Попова Варвара Сергеевна

Кировский клинический областной перинатальный центр

врач-ординатор отделения патологии беременности, заочный аспирант кафедры аку-

шерства и гинекологии Кировской государственной медицинской академии

Российская Федерация, 610048, г. Киров, ул. Московская, 163

vspopova13@gmail.com

Tsirkin V.I., Anisimov K.Y., Polezhaeva T.V.,

Zaitseva O.O., Khudyakov A.N., Solomina O.N.,

Khlybova S.V., Dmitrieva S.L., Popova V.S.

THE ROLE OF NEUTROPHILS IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND LABOR AND SOME OBSTETRIC COMPLICATIONS

Kazan State Medical University, Kazan; Vyatka State Humanitarian

University; Kirov; Ural State Medical University, Yekaterinburg;

Institute of Physiology Komi Science Centre, Syktvykar; Kirov State

Medical Academy, Kirov; Kirov Regional Clinical Perinatal Center,

Kirov, Russian Federation

Abstract. This review describes the data of the literature and results of research of the authors, relating to the functional activity of neutrophils (FAN) in pregnant women and laboring women, and the role of neutrophils in the regulation of uterine contractile activity (UCA) and condition of the cervix. It reported that during pregnancy increases the number of leukocytes in the blood, the absolute and relative number of neutrophils, which is retained in childbirth. FAN also increased, in particular: growth occurs of production of the cytokine IL-8 increase the ability of phagocytosis, increased production of reactive oxygen species, an increase in the intensity of the oxidative burst, increase lipid peroxidation and antioxidant activity, an increase in content of granules lysosomal cationic proteins. It indicates that in conjunction with monocytes, neutrophils play an important role in the innate immunity of mother and fetus and is likely to relate to the regulation of the UCA. Progesterone and estrogens promote this since the in vitro they increase the FAN in pregnant women, interacting likely nuclear and membrane receptors of neutrophils. On the eve of the childbirth there is an increase FAN, ie implemented the preparation by the end of pregnancy, and it induces birth activity, but most likely is not related to the maturation of the cervix. Progesterone and estrogen contribute this activation (possibly with the participation of membrane receptors). The authors demonstrated that, at women with the threat of premature birth FAN lower than in physiological pregnancy. The hypothesis is that a reduction of non-specific immunity contributes to the development of local inflammation, which can lead to premature birth. It is reported that at women with pre-eclampsia there is an increase FAN. The authors conclude that the development of methods for regulating FAN — this way to the creation of new ways to prevent preterm birth and preeclampsia.

Keywords: neutrophils, pregnancy, labor, preterm labor, preeclampsia

REFERENCES

1. Маянский А.Н., Маянский Д.Н.. Mayanskiy A.N., Mayanskiy D.N. Ocherki o neytrofilie i makrofage. Izd-e 2-e, pererab. i dop. Novosibirsk: Nauka, 1989. 344 p.
2. Долгушин И.И., В. Бухарин О.В. Dolgushin I.I., V. Buharin O.V. Neytrofily i gomeostaz. - Ekaterinburg, UrO RAN., 2001.- 284 p.
3. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004; V. 303, № 5663.- P.1532-1535.
4. Dolgushin I.I., Smirnova T.G., Savochkina A.Yu., Shishkova Yu.S., Dolgushina V.F., Kurnosenko I.V. Vliyanie progesterona na fagotsitarnuyu, kislorodzavisimuyu bakteritsidnyuyu funktsii neytrofilov i ih sposobnost obrazovyivat vnekletochnyie lovushki. Immunologiya. 2012. №5. pp.243-245.
5. Blindar.V.N., Zubrihina G.N.Sovremennoe predstavlenie o roli-neytrofilov v protivopuholevom immunitete.Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2005. № 8. P-51-54
6. Pitkin R., Witte D. Platelet and leukocyte counts in pregnancy. JAMA. 1979; V.242, № 24.- p. 2696-2698.
7. Mercelina-Roumans P., Ubachs J., van Wersch J. Leucocyte count and leucocyte differential in smoking and non-smoking females during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994; V.55, № 3.- P. 169-173.

8. Lurie S., Rahamim E., Piper I., Golan A., Sadan O. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; V.136, № 1.- P. 16-19.
9. Valdimarsson H., Mulholland C., Fridriksdottir V., Coleman D. A longitudinal study of leucocyte blood counts and lymphocyte responses in pregnancy: a marked early increase of monocyte-lymphocyte ratio. *Clin Exp Immunol.* 1983; V.53, № 2.- P. 437-443.
10. Nasu M., Fujiyasu S., Iwatani Y., Amino N., Tanizawa O, Miyai K. [Changes of differential leukocyte counts during pregnancy and in the postpartum period]. Article in Japanese]. *Rinsho Byori.* 1992; V. 40, № 12.- 1292-1296
11. Kühnert M., Strohmeier R., Stegmüller M., Halberstadt E. Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998 - V 76, № 2. - P. 147-151.
12. Luppi P., Haluszczak C., Betters D., Richard C., Trucco M., DeLoia J. Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women. *J Leukoc Biol.* 2002; V. 72, № 5.- P. 874-884.
13. Zaytseva O.O., Hudyakov A.N., Solomina O. N. Otsenka progesteronoreaktivnosti neytrofilov pri ugroze prezhdevremennykh rodov. Voprosy fundamentalnoy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyakh studentov vuzov: Materialy VII vserossiyskoy molodezhnoy nauchnoy konferentsii.- Kirov: VyatGGU, 2015.- pp. 62-65.
14. Faas M., Moes H., van der Schaaf G., de Leij L., Heineman M. Total white blood cell counts and LPS-induced TNF alpha production by monocytes of pregnant, pseudopregnant and cyclic rats..*Reprod Immunol.* 2003; V. 59, № 1.- P.39-52.
15. Luppi P., Haluszczak C., Trucco M., Deloia J. Normal pregnancy is associated with peripheral leukocyte activation. *Am J Reprod Immunol.* 2002; V.47, № 2.- P. 72-81.
16. Taniguchi K., Nagata H., Katsuki T., Nakashima C., Onodera R., Hiraoka A., Takata N., Kobayashi M, Kambe M. Significance of human neutrophil antigen-2a (NB1) expression and neutrophil number in pregnancy. *Transfusion.* 2004; V.44, № 4.- P. 581-585.
17. Björkstén B., Söderström T., Damber M., von Schoultz B., Stigbrand T. Polymorphonuclear leucocyte function during pregnancy.. *Scand. J. Immunol.* 1978. V. 8, № 3.- P.257 -262.
18. Naccasha N., Gervasi M., Chaiworapongsa T., Berman S., Yoon B., Maymon E., Romero R. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; V.185, № 5.- p. 1118-1123.
19. Hlyibova S. V. Sostoyanie adrenergicheskogo mehanizma i sodержanie svobodnykh aminokislot pri fiziologicheskomo techenii gestatsionnogo protsesssa i ryade akusherskih oslozhneniy. Avtoref. diss...d.m.n. –M., 2007.- 32 p.
20. Segerer S., Kammerer U., Kapp M., Dietl J., Rieger L. Upregulation of chemokine and cytokine production during pregnancy..*Gynecol Obstet Invest.* 2009; V. 67, № 3.- P. 145-150.
21. Lampé R., Kövér Á., Szűcs S., Pál L., Árnay E., Ádány R., Póka R. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2015; V.107.- P. 26-30
22. Hudyakov A.N., Zaytseva O.O., Solomina O.N. Izuchenie estrogenoreaktivnosti neytrofilov krovi zhenschin na raznykh srokah beremennosti i pri ugroze prezhdevremennykh rodov. Voprosy fundamentalnoy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyakh studentov vuzov: Materialy VII vserossiyskoy molodezhnoy nauchnoy konferentsii. Kirov: VyatGGU, 2015. - pp S166-169.
23. Gomez-Lopez N., Tong W., Arenas-Hernandez M., Tanaka S., Hajar O., Olson D., Taggart M., Mitchell B. Chemotactic activity of gestational tissues through late pregnancy, term labor, and RU486-induced preterm labor in Guinea pigs. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73, № 4.- P. 341-352.
24. Potapova S.G., Hrustikov V.S., Demidova N.V., Kozinets G.I. Izuchenie poglotitelnoy sposobnosti neytrofilov krovi s ispolzovaniem inertnykh chastits lateksa. Problemy gematologii i perelivaniya krovi. 1977. №9. pp 58-59.
25. Viksman M.E., Mayanskiy A.N. Primenenie reaktsii vosstanovleniya nitrosinogo tetrazoliya dlya otsenki funktsionalnogo sostoyaniya neytrofilov cheloveka
26. Radaeva M.V., Kontorschikova K.N, Koroleva E.F. Sostoyanie perekisnogo oksleniya lipidov i antioksidantnoy sistemy kak pokazatel effektivnosti i bezopasnosti ozonoterapii. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* –2007. – T 88, №4. Prilozhenie. – pp 129-131.
27. Slavinskiy A.A., Nikitina G.V. Tsitohimicheskoe vliyavlenie kationnykh belkov v granulotsitakh krovi amido-chernym 10B dlya vizualnoy otsenki i kompyuternogo analiza izobrazheniya. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* – 1999. № 2.. pp. 35-37.
28. Shirshv S.V., Nekrasova S.A., Zamorina I. Vliyanie gormonov reproduksii na aktivnost mieloperoksidazyi neytrofilov. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2006. № 3, vyip.1(14). pp.162-164.
29. Harris L., Aplin J. Vascular remodeling and extracellular matrix breakdown in the uterine spiral arteries during pregnancy. *Reprod. Sci.* 2007.- V. 14, № 8 Suppl. - P. 28-34.
30. Shirshv S.V., Nekrasova I.V. Vliyanie zhenskikh polovykh steroidnykh gormonov na mikrobitsidnyuyu aktivnost neytrofilov. *Problemy endokrinologii.* 2010 № 1. pp.26-30
31. Shirshv S.V. Mehanizmy immunnoendokrinnogo kontrolya protsessov reproduksii. T.2. Ekaterinburg: UrO RAN., 2002.- 557 p.
32. Shirshv S.V., Kuklina E.M., Bazhenova A.V. Vliyanie progesterona na fagotsitarnuyu i okslislitelnyuyu aktivnost monotsitov i neytrofilov. *Vestnik Permskogo universiteta.* 2008. Vyip. 9 (25).- pp.87-90.
33. Nekrasova I.V., Shirshv S.V. Rol limfotsitov i IL-10 v regulyatsii progesteronom fagotsitarnoy aktivnosti neytrofilov cheloveka. *Simbioz Rossiya 2009: materialy II Vserossiyskogo s mezhd. uchastiem kongressa studentov i aspirantov-biologov.* Perm, 2009. - pp.310-312.
34. Revelli A., Mascobrio M., Tesarik J. Monogenetic actions of steroid hormones in reproductive tissues. *Endocr. Rev.* 1998. -V.19, № 3.- P. 3-17.
35. Wetendorf M., DeMayo F. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus. *Int J Dev Biol.* 2014; V. 58, № 2-4. – P. 95-106.
36. Cahill M.. Progesterone receptor membrane component 1: an integrative review. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007. V.105, № 1-5.- P. 16-36.
37. Luppi P., Irwin T., Simhan H., Deloia J. CD11b Expression on circulating leukocytes increases in preparation for parturition. *Am J Reprod Immunol.* 2004; V.52, № 5.- P. 323-329.
38. Yuan M., Jordan F., McInnes I., Harnett M., Norman J. Leukocytes are primed in peripheral blood for activation during term and preterm labour. *Mol Hum Reprod.* 2009; V.15, № 11.- P. 713-724.
39. Dolgushin I.I., Smirnova T.G., Savochkina A.Yu., Shishkova Yu.S., Pegushina I.V., Kurnosenko I.V., Gizinger O.A. Rol progesterona i neytrofilnykh granulotsitov v zaschite slizistoy obolochki reproduktivnogo trakta. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2012. T.6 (14), №2 (1). pp.53-54
40. Syitova L.A., Sotnikova N.Yu., Posiseeva L.V., Martenova A.A. Produktsiya GROα i ekspressiya CXCR2 – retseptorov na neytrofilakh na sistemnom urovne pri «sozrevanii» sheyki matki. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal.* 2012, №1, vyip.1.pp.304-305
41. Shynlova O., Nedd-Roderique T., Li Y., Dorogin A., Lye S. Myometrial immune cells contribute to term parturition, preterm labour and post-partum involution in mice. *J Cell Mol Med.* 2013; V.17, № 1.- P. 90-102
42. Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Hum Reprod.* 1994; 9, Suppl 1. – P. 131–161.
43. Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A. Sokratitelnaya deyatelnost matki (mehanizmy regulyatsii). - Kirov., 1997. - 270 p.
44. Timmons B., Mahendroo M. Timing of neutrophil activation and expression of proinflammatory markers do not support a role for neutrophils in cervical ripening in the mouse. *Biol Reprod.* 2006; V.74, № 2.- P. 236-245.
45. Timmons B., Fairhurst A., Mahendroo M.. Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition. *J Immunol.* 2009; V. 182, № 5.- P. 2700-2707.
46. Gervasi M., Chaiworapongsa T., Naccasha N., Blackwell S., Yoon B., Maymon E., Romero R. Phenotypic and metabolic characteristics of maternal monocytes and granulocytes in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; V.185, № 5.- p. 1124-1129.
47. Pawelczyk E., Nowicki B., Izban M., Pratap S., Sashti N.,

Sanderson M., Nowicki S. Spontaneous preterm labor is associated with an increase in the proinflammatory signal transducer TLR4 receptor on maternal blood monocytes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010; V.10.- 66.

48. Tsirkin V.L., Anisimov K.Yu, Hlyibova S.V. Beta-adrenoretseptornyiy ingibiruyuschiy mehanizm i ego rol v regulyatsii sokratitelnoy deyatelnosti matki beremennyih zhenshin i rozhenits (obzor literatury). *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. – 2014, № 4. – pp. 5-14.

49. Gunko V.O., Pogorelova T.V., Linde V.A. Uchastie faktora NF- κ B i ego regulyatornykh belkov v razvitiy oslozhnennoy beremennosti. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2013 № 2. p.87-90.

50. Espinoza J., Chaiworapongsa T., Romero R., Edwin S., Rathnasabapathy C., Gomez R., Bujold E., Camacho N., Kim Y., Hassan S., Blackwell S., Whitty J., Berman S., Redman M., Yoon B., Sorokin Y. Antimicrobial peptides in amniotic fluid: defensins, calprotectin and bacterial/permeability-increasing protein in patients with microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, preterm labor and premature rupture of membranes. *J. Matern Fetal Neonatal Med*. 2003. V.13, № 1.- P. 2-21.

51. Shynlova O., Tsui P., Dorogin A., Lye S.. Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL-2) integrates mechanical and endocrine signals that mediate term and preterm labor. *J Immunol*. 2008; V.181, № 2.- P. 1470-1479

52. Nacken W., Roth J., Sorg C., Kerkhoff C. S100A9/S100A8: Myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players in innate immunity. *Microsc Res Tech*. 2003.-V. 60, № 6. – P. 569-580.

53. Gervasi M., Chaiworapongsa T., Pacora P., Naccasha N., Yoon B., Maymon E., Romero R. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; V.185, № 4.- P.792-797.

54. Mellembakken J., Aukrust P., Olafsen M., Ueland T., Hestdal K., Videm V. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia. *Hypertension*. 2002; V.39, № 1.- 155-160.

55. Bujold J., Goncalves L., Berman S, Yoon BH, Kim YM. Neonates born to pre-eclamptic mothers have a higher percentage of natural killer cells (CD3-/CD56+16+) in umbilical cord blood than those without pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003; V.5.- P. 305-312.

56. Saito S., Shiozaki A., Nakashima A., Sakai M., Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med*. 2007; V.28, № 2.- P. 192-209.

57. Cadden K., Walsh S. Neutrophils, but not lymphocytes or monocytes, infiltrate maternal systemic vasculature in women with preeclampsia. *bHypertens Pregnancy*. 2008; V. 27, № 4.- P. 396-405

58. Canzoneri B., Lewis D., Groome L., Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2009; V.26, № 10.- P. 729-732.

59. Oggé G., Romero R., Chaiworapongsa T., Gervasi M., Pacora P., Erez O., Kusanovic J., Vaisbuch E., Mazaki-Tovi S., Gotsch F., Mittal P., Kim Y., Hassan S. Leukocytes of pregnant women with small-for-gestational age neonates have a different phenotypic and metabolic activity from those of women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; V.23, № 6.- P. 476-487.

60. Schumacher M., Mattern C., Ghomari A., Oudinet J., Liere P., Labombarda F., Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol*. 2014; V. 113: -P. 6-39.

Authors

Tsirkin Viktor I.

Kazan State Medical University; Vyatka State Humanitarian University

doctor of medical sciences, professor

Russian Federation, 420012, Kazan., Butlerova str, 49

tsirkin @ list.ru

Anisimov Konstantin Y.

Ural State Medical University

candidate of medical sciences, assistant of department of obstetrics and gynecology

Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repin str., house 3

kuanisimov@mail.ru.

Polezhaeva Tatyana V.

Institute of Physiology of Komi Science center of Ud RAS

doctor of biological sciences, docent, Head of blood cryophysiology laboratory

Russian Federation, 167982, Republic of Komi, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya Str.

50 ddic@yandex.ru

Zaitseva Oksana O.

Institute of Physiology of Komi Science center of Ud RAS

candidate of biological sciences, senior researcher of blood cryophysiology laboratory

167982, Republic of Komi, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya Str. 50

ddic@yandex.ru

Khudyakov Andrei N.

Institute of Physiology of Komi Science center of Ud RAS

candidate of biological sciences, senior researcher of blood cryophysiology laboratory

167982, Republic of Komi, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya Str. 50

ddic@yandex.ru

Solomina Olga N.

Institute of Physiology Komi Science center of Ud RAS

candidate of biological sciences, senior researcher of blood cryophysiology laboratory

Russian Federation, 167982, Republic of Komi, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya Str.

50 ddic@yandex.ru

Khlybova Svetlana V.

Kirov State Medical Academy

doctor of medical sciences, docent of Department of Obstetrics and Gynecology

Russian Federation, 610027, Kirov, Karl Marx str.112

svekhlybova@yandex.ru

Dmitrieva Svetlana L.

Kirov regional clinical perinatal center

candidate of medical sciences, Head of the Department of postpartum

Russian Federation, 610048, Kirov, Moskovskaya str., 163

Swdmitr09@yandex.ru

Popova Varvara S.

Kirov regional clinical perinatal center

doctor-ordinator of department of pregnancy pathology, post-graduate student

Russian Federation, 610048, Kirov, Moskovskaya str., 163

vspopova13@gmail.com