

**Н.В. Селедцова, Н.А. Хонина, А.В. Дударева, М.А. Тихонова,
А.А. Останин, Н.М. Пасман, Е.Р. Черных**

НАРУШЕНИЕ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

В работе проведено сравнительное исследование частоты развития гестоза и параметров иммунитета у беременных с нормальным гормональным фоном и с гиперандрогенией надпочечникового генеза с целью изучения возможной роли дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) в нарушении гестационной иммуносупрессии. Было установлено, что беременность на фоне гиперандрогении характеризуется более высокой частотой развития гестоза, в особенности его тяжелых форм, и преэклампсии. Показано, что у женщин с гиперандрогенией нарушаются цитокин- и клеточноопосредованные регуляторные механизмы, участвующие в формировании и поддержании гестационной иммуносупрессии. При этом регистрируется сохранная способность клеток крови к продукции Th1/провоспалительных цитокинов и недостаточный сдвиг баланса в сторону Th2/противовоспалительных медиаторов, высокая функциональная (пролиферативная) реактивность циркулирующих Т-лимфоцитов и количественный дефицит естественных регуляторных CD4⁺CD25⁺Т-клеток с супрессорной активностью. Полученные клинко-иммунологические данные позволяют отнести беременных с высоким уровнем ДГЭАС в группу риска по развитию тяжелого гестоза и преэклампсии.

Ключевые слова: беременность, гиперандрогения, CD4⁺CD25⁺Т-клетки, цитокины

При физиологическом развитии беременности в иммунной системе женщины происходит выраженной перестройка, которая сопровождается включением различных механизмов, блокирующих процесс распознавания и запуск эффекторных реакций против аллоантигенов плода. Среди механизмов, участвующих в формировании гестационной иммуносупрессии, выделяют сдвиг баланса в сторону Th2/Th3 цитокинов, которые ингибируют реакции клеточного иммунитета. Обсуждается также возможная роль различных субпопуляций регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью [4, 5, 11], которые индуцируют состояние анергии эффекторных Т-лимфоцитов как при прямом межклеточном взаимодействии (естественные супрессорные CD4⁺CD25⁺Т-клетки), так и через продукцию иммуносупрессорных цитокинов — IL-10 и TGF-β (индуцибельные Tr1 и Tr2-клетки соответственно). Нарушение этих и, возможно, других механизмов ассоциируется с развитием осложнений, таких, как привычное невынашивание беременности или спонтанные аборт, гестоз/преэклампсия [3, 4, 5, 15].

Хорошо известно, что в становлении гестационной иммуносупрессии важную роль играют циркулирующие гормоны: прогестерон [17], глюкокортикоиды [7], однако участие андрогенов в этом процессе остается малоизученным. В то же время гиперандрогения надпочечникового гене-

за, характеризующаяся повышением сыровоточного уровня дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), является одной из ведущих причин невынашивания беременности и развития плацентарной недостаточности [1, 2]. По данным литературы, Т-лимфоциты экспрессируют рецепторы к ДГЭАС [12, 13], который в отличие от других андрогенов способен усиливать иммунный ответ. Например, на экспериментальных животных показано, что ДГЭАС стимулирует пролиферативный ответ Т-клеток, индуцирует запуск продукции Th1 цитокинов (IL-2, IFNγ) [8, 10], тогда как продукция Th2 цитокинов (IL-10) в присутствии ДГЭАС подавляется [9]. Установленные факты позволяют предположить, что ДГЭАС, проявляя стимулирующую активность в отношении Т-клеток и модулируя спектр продуцируемых ими цитокинов, может оказывать негативное влияние на формирование гестационной иммуносупрессии и провоцировать развитие осложнений беременности. Исходя из вышесказанного, представленная работа была посвящена исследованию параметров иммунитета у беременных с гиперандрогенией надпочечникового генеза с целью изучения возможной роли ДГЭАС в нарушении гестационной иммуносупрессии.

Материалы и методы

В исследования были включены здоровые небеременные женщины (n=29), обследованные в

фолликулярную фазу менструального цикла, а также беременные с диагнозом надпочечниковая гиперандрогения ($n=17$, средняя концентрация ДГЭАС в сыворотке крови — 2,91 мкг/мл) и беременные без эндокринной патологии ($n=22$, средняя концентрация ДГЭАС — 0,78 мкг/мл). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ($25,1 \pm 0,7$ vs $23,3 \pm 0,4$ лет соответственно) и срокам гестации ($14,2 \pm 0,4$ vs $15,1 \pm 0,3$ недель соответственно). Венозную кровь для исследования получали путем венопункции после информированного согласия женщин. На момент обследования беременные не имели хронических заболеваний в стадии обострения, острых инфекционных заболеваний или какой-либо иной эндокринной патологии за исключением гиперандрогении.

Мононуклеарные клетки (МНК) периферической крови выделяли стандартно центрифугированием гепаринизированной крови в градиенте плотности фиколла-верографина. Клетки в концентрации $0,1 \times 10^6$ /лунку культивировали в 96-луночных круглодонных планшетах для иммунологических исследований в среде RPMI-1640 (Sigma), дополненной 0,3 мг/мл L-глутамина, 5 мМ HEPES-буфера, 100 мкг/мл гентамицина и 10% инактивированной сыворотки доноров IV (AB) группы крови при 37 °C в CO₂-инкубаторе. Для стимуляции клеток использовали анти-CD3 моноклональные антитела (анти-CD3мАТ, Медбиоспектр, Москва) в конечной концентрации 1 мкг/мл. Интенсивность пролиферации оценивали через 72 ч по включению ³H-тимидина (1 мкКи/лунку).

Супрессорную активность сывороточных факторов оценивали по степени снижения конканавалин А-индуцированной пролиферации МНК здоровых доноров в присутствии 10% интактной сыворотки обследуемых женщин (опыт; О) в сравнении с уровнем митогенного ответа в присутствии 10% сыворотки доноров крови IV (AB) группы (контроль; К). Полученные результаты выражали в виде индекса супрессорной активности (ИСА), рассчитанного по следующей формуле: ИСА = О / К.

Значения ИСА менее 0,8 расч. ед. свидетельствовали об иммуносупрессорной активности регуляторных факторов. Количественное содержание CD3⁺CD4⁺CD25⁺T-клеток определяли на лазерном клеточном сортире-анализаторе FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием меченных APC анти-CD3 мАТ (BD PharMingen, США), фикоэритрин(PE)-меченные анти-CD4 мАТ (Сорбент-сервис, Москва) и FITC-меченные анти-CD25 мАТ (BD PharMingen, США).

Для оценки продукции цитокинов гепаринизированную венозную кровь разводили 1:4 средой RPMI-1640, дополненной 100 мкг/мл гентамицина, и стимулировали конканавалином А (Кон А, Sigma) в концентрации 15 мкг/мл. Культивирование проводили при 37 °C в CO₂-инкубаторе в течение 24 ч, после чего осторожно отбирали супернатанты и хранили полученные образцы при -20 °C до тестирования. Содержание в супернатантах клеток цельной крови Th1/провоспалительных (IFN-γ, IL-2, TNF-α, IL-12 (p70), GM-CSF) и Th2/противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) оценивали методом проточной флюориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем (определяемый динамический диапазон 2-32000 пкг/мл) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. При статистической обработке значения цитокинов, выходящие за нижнюю границу чувствительности метода (< 2 пкг/мл), принимались за 1 пкг/мл.

Математическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ «STATISTICA 5.0».

Результаты и обсуждение

Оценка суммарной биологической активности сывороточных факторов показала, что развитие беременности уже на 14-15-й неделе гестации сопровождается сдвигом цитокинового баланса в сторону доминирования медиаторов с иммуносупрессорной активностью. Так, у здоровых небеременных женщин сывороточные факторы не проявляли супрессорного эффекта и значения ИСА составляли в среднем $1,29 \pm 0,07$ расч.ед. В то же время в подгруппе женщин с физиологическим течением беременности, а также у беременных с гиперандрогенией регистрировалось достоверное усиление супрессорной активности сыворотки (ИСА $0,67 \pm 0,04$ и $0,66 \pm 0,07$ расч. ед., соответственно; $p_u < 0,01$). Полученные данные показывают, что, несмотря на наличие эндокринной патологии, у беременных женщин происходит системная перестройка иммунорегуляторных механизмов, которая на уровне интегральных показателей свидетельствует о смещении баланса в сторону супрессорных медиаторов.

Для того чтобы определить, действительно ли выявленные изменения биологической активности сывороточных факторов сопряжены с определенным уровнем секреции и/или балансом Th1/провоспалительных и Th2/противовоспалительных цитокинов, на следующем этапе исследовали митогениндуцированную продукцию TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12 (p70),

IL-13, и GM-CSF клетками цельной крови женщин в сформированных подгруппах (Таблица 1). Было установлено, что при физиологическом развитии беременности интенсивность продукции Th1/провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , GM-CSF) в ответ на митогенную стимуляцию циркулирующих клеток крови достоверно снижается. В результате в подгруппе здоровых беременных регистрируется более чем 4-кратное уменьшение по сравнению с небеременными женщинами индекса соотношения IFN- γ /IL-4, отражающего состояние баланса Th1/Th2 клеток (с $27,7 \pm 7,3$ до $5,9 \pm 1,2$ расч. ед.; $p_U < 0,05$).

Важно отметить, что в подгруппе беременных с гиперандрогенией достоверного снижения продукции IFN- γ , TNF- α , GM-CSF не обнаруживалось. Более того, в отдельных случаях уровень продукции основных Th1/провоспалительных цитокинов в этой подгруппе выходил за верхнюю границу квартильного диапазона, установленного для здоровых беременных с нормальным уровнем ДГЭАС. Так, у 73 и 27,3% женщин с гиперандрогенией регистрировалась повышенная концентрация IFN- γ ($>50,2$ пкг/мл) и IL-2 (>104 пкг/мл), в 45 и 54% случаев отмечался высокий уровень продукции TNF- α ($>33,7$ пкг/мл), IL-12 ($>7,2$ пкг/мл) и GM-CSF ($>10,5$ пкг/мл). Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямой взаимосвязи между концентрацией ДГЭАС в сыворотке и уровнем продукции IFN- γ клетками цельной крови ($r_s = 0,45$, $p < 0,05$).

Интересно отметить, что хотя при оценке суммарной биологической активности сывороточных

факторов у беременных с гиперандрогенией регистрировалась доминирующая иммуносупрессорная активность, тем не менее, прямая оценка уровня продукции цитокинов не выявила статистически значимого сдвига Th1/Th2 баланса в данной подгруппе. Средние значения индекса соотношения IFN- γ /IL-4 у женщин с гиперандрогенией составляли $11,7 \pm 3,1$ расч. ед., и более того, в 54% случаев превышали верхнюю пороговую границу аналогичного показателя здоровых беременных с нормальным уровнем ДГЭАС ($>9,2$ расч. ед.).

Что касается Th2/противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), то статистически достоверных различий в сформированных подгруппах женщин выявлено не было, что могло быть обусловлено небольшим количеством наблюдений. Тем не менее, у 36,4% беременных с гиперандрогенией продукция иммуносупрессорного IL-10 была минимальной и выходила за нижнюю границу квартильного диапазона здоровых беременных ($<6,8$ пкг/мл).

В целом результаты анализа уровня и баланса продукции цитокинов в цельной крови обследованных женщин могут свидетельствовать о возможных нарушениях в работе цитокинопосредованных регуляторных механизмов, которые у беременных с гиперандрогенией имеют свои особенности. Принципиально, что при данной эндокринной патологии не происходит адекватного и значимого смещения баланса в сторону Th2/противовоспалительных цитокинов, характерного для физиологического развития беременности. В отличие от женщин с нормальным уровнем

Таблица 1

Уровень и баланс продукции цитокинов КонА-стимулированными клетками цельной крови здоровых небеременных женщин (группа №1) и беременных с нормальным (группа №2) и повышенным (группа №3) сывороточным уровнем ДГЭАС

Цитокины (пкг/мл)	Группа №1 (n=8)			Группа №2 (n=6)		Группа №3 (n=11)	
	M \pm S.E.	Median	LQ – UQ	M \pm S.E.	LQ – UQ	M \pm S.E.	Частота встречаемости признака $>$ LQ или $<$ UQ
IFN- γ	183,5 \pm 58,4	144,3	78 – 298	35,8 \pm 9,7 *	14 – 50,2	76,5 \pm 19,2	73% $>$ 50,2
IL-2	131,3 \pm 47,6	99,5	46 – 148	72,2 \pm 22,1	12 – 104	71,0 \pm 17,8	27,3% $>$ 104
TNF- α	264,7 \pm 63,2	225,7	108 – 422	26,9 \pm 8,5 **	14 – 33,7	48,7 \pm 17,3	45% $>$ 33,7
IL-12	9,0 \pm 1,5	8,4	7 – 10	6,1 \pm 1,2	5 – 7,2	7,7 \pm 0,9	45% $>$ 7,2
GM-CSF	13,9 \pm 1,5	13,7	10 – 18	8,5 \pm 0,9 **	6,9 – 10,5	12,8 \pm 1,6	54% $>$ 10,5
IL-4	6,5 \pm 0,4	6,0	5,7 – 7,7	5,7 \pm 0,4	5,0 – 5,9	6,2 \pm 0,6	
IL-5	5,7 \pm 0,8	5,4	3,7 – 7,6	6,4 \pm 1,9	2,9 – 6,4	8,6 \pm 2,1	
IL-10	70,0 \pm 11,6	81,2	46,8 – 93	40,2 \pm 12,0	6,8 – 72,0	49,2 \pm 13,9	36,4% $<$ 6,8
IL-13	5,4 \pm 1,0	5,7	3,2 – 6,7	7,9 \pm 3,3	1,0 – 9,7	12,2 \pm 3,7	
IFN- γ /IL-4	27,7 \pm 7,3	21,5	13,4 – 39,7	5,9 \pm 1,2 *	3,0 – 9,2	11,7 \pm 3,1	54% $>$ 9,2

Примечание: данные представлены в виде M \pm S.E., медианных значений, и квартильного диапазона (LQ – UQ); * – $PU < 0,05$, ** – $PU < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с группой здоровых небеременных женщин (U- критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

ДГЭАС клетки крови беременных с гиперандрогенией сохраняют свою способность в ответ на стимуляцию активно продуцировать основные Th1/провоспалительные цитокины (IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-12, GM-CSF).

Выявленные нами факты в целом согласуются с данными литературы, демонстрирующими способность ДГЭАС стимулировать секрецию IFN- γ и TNF- α лимфоцитами мыши и человека [6, 14]. Кроме того, в работе Schifito G. с соавт. показано, что сывороточный уровень ДГЭАС прямо коррелирует с интенсивностью продукции IFN- γ в стимулированных культурах МНК крови HIV-1-инфицированных пациентов [16].

Поскольку известно, что формирование гестационной иммуносупрессии является сложным и многокомпонентным процессом, в котором задействованы не только цитокинопосредованные, но и другие регуляторные механизмы, представлялось важным на следующем этапе работы оценить состояние Т-клеточного компартмента иммунной системы у беременных с повышенным уровнем ДГЭАС. С целью изучения Т-клеточной реактивности в исследуемых группах была проведена оценка пролиферативного ответа Т-лимфоцитов, стимулированных по классическому пути активации через TCR-CD3 рецепторный комплекс. Из данных *таблицы 2* видно, что при физиологическом развитии беременности у женщин с нормальным уровнем ДГЭАС Т-клетки находятся в состоянии функциональной гипореактивности, что проявляется более чем 2-кратным снижением их пролиферативного ответа в анти-CD3-стимулированных культурах (14840 ± 2060 vs 34710 ± 6420 имп/мин у здоровых небеременных женщин, $p_U < 0,01$). В то же время у беременных с гиперандрогенией циркулирующие Т-лимфоциты сохраняли свою чувствительность к активационному сигналу, при этом пролиферативный ответ Т-клеток в анти-CD3-стимулированных культурах был сопоставим с уровнем ответа небеременных женщин и составлял в среднем 27630 ± 2060 имп/мин. По результатам корреляционного анализа была выявлена прямая взаимосвязь между концентрацией ДГЭАС в сыворотке крови и интенсивностью пролиферации Т-клеток в анти-CD3-стимулированных культурах ($r_s = 0,41$, $p < 0,05$).

В литературе встречаются единичные сообщения о влиянии ДГЭАС на функциональное состояние Т-клеток. Так, Pahlavani M.A. с соавт. отмечают стимулирующий эффект изучаемого гормона в отношении пролиферативной активности Т-клеток [14]. Показано также усиление ФГА-индуцированной пролиферации спленоцитов у мышей после того как в их рацион добавляли ДГЭАС в течение 3 недель [18]. Полученные нами данные демонстрируют, что у беременных с повышенным уровнем ДГЭАС циркулирующие Т-клетки сохраняют свою реактивность. Следовательно, можно полагать, что на фоне гиперандрогении один из механизмов формирования физиологической гестационной иммуносупрессии, связанный с индукцией и поддержанием Т-клеточной анергии, остается незадействованным или в значительной степени нарушенным.

Еще одним важным параметром, характеризующим не только Т-клеточный компартмент, но и особенности развития гестационной иммуносупрессии, является количественный состав различных субпопуляций регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью [4, 11]. Проведенная нами оценка содержания естественных супрессорных CD4⁺CD25⁺Т-клеток показала (*Таблица 2*), что у небеременных женщин их количество составляет в среднем $6,3 \pm 0,8\%$, в то время как при физиологическом развитии беременности доля CD4⁺CD25⁺Т-лимфоцитов увеличивается более чем в 2 раза (до $14,7 \pm 2,6\%$, $p_U < 0,01$). В противоположность женщинам с нормальным гормональным фоном, у беременных с гиперандрогенией значимого прироста CD4⁺CD25⁺Т-клеток не происходило, и их относительное содержание не отличалось от аналогичного показателя небеременных женщин (медиана 7,2 и 6,5% соответственно). То, что выявленные количественные особенности естественных супрессорных Т-клеток на фоне гиперандрогении не являются случайными, дополнительно подтверждается наличием обратной корреляционной связи между сывороточным уровнем ДГЭАС и относительным содержанием CD4⁺CD25⁺Т-лимфоцитов ($r_s = -0,50$, $p < 0,05$).

В целом полученные нами данные свидетельствуют о том, что у беременных с синдромом гиперандрогении уже в первой половине беременности

Таблица 2

Характеристика Т-клеточного компартмента здоровых небеременных женщин (группа №1) и беременных с нормальным (группа №2) и повышенным (группа №3) сывороточным уровнем ДГЭАС

Показатель	Группа №1 (n=29)	Группа №2 (n=17)	Группа №3 (n=22)
Анти-CD3-индуцированный пролиферативный ответ (имп/мин)	34710 ± 6420	14840 ± 2060 **	27630 ± 2060 ##
Количество CD4 ⁺ CD25 ⁺ Т-клеток (%)	$6,3 \pm 0,8$	$14,7 \pm 2,6$ **	$8,3 \pm 1,1$ #

Примечание: данные представлены в виде $M \pm S.E.$ ** $P < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с группой здоровых небеременных женщин; # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$ - достоверность различий по сравнению с группой №2

нарушаются цитокин- и клеточноопосредованные регуляторные механизмы, участвующие в формировании и поддержании физиологической иммуносупрессии в гестационный период. Основными проявлениями таких нарушений является сохранная способность клеток крови к продукции Th1/провоспалительных цитокинов и недостаточный сдвиг баланса в сторону Th2/противовоспалительных медиаторов, высокая функциональная (пролиферативная) реактивность циркулирующих Т-лимфоцитов и количественный дефицит естественных регуляторных CD4⁺CD25⁺Т-клеток с супрессорной активностью.

Выявленные нами изменения во многом совпадают с иммунными дисфункциями, которые обычно обнаруживаются у беременных при развитии спонтанных аборт или гестоза [3, 4, 5]. Роль надпочечниковой гиперандрогении в невынашивании беременности в настоящее время считается доказанной, однако ее значение в развитии гестоза ранее не исследовалось. Исходя из этого, с целью изучения частоты развития гестоза у беременных с гиперандрогенией нами был проведен ретроспективный анализ сплошной выборки 414 женщин, наблюдавшихся в одной из женских консультаций г. Новосибирска, у которых беременность в 2002 г. завершилась родами. В 19,8% случаев (у 82 из 414 женщин) было выявлено наличие синдрома гиперандрогении надпочечникового генеза, подтвержденного результатами клинического и/или гормонального исследования. Из 332 женщин с нормальным уровнем ДГЭАС 62,3% беременностей (207/332) осложнились гестозом легкой и средней степени тяжести, тогда как в группе женщин с гиперандрогенией — 90,2% беременностей (74/82). Даже с учетом существующего в практическом акушерстве элемента гипердиагностики гестоза легкой или средней степени частота встречаемости этих осложнений в анализируемых группах достоверно различалась ($P\chi^2 = 0,0001$). При этом важно отметить, что среди беременных с нормальным гормональным фоном гестоз тяжелой степени был диагностирован только в одном случае (0,3%), тогда как в оппозиционной подгруппе 7 из 82 беременностей (8,5%, $P\chi^2 = 0,0001$) осложнились развитием тяжелого гестоза (n=5) или преэклампсии (n=2). Таким образом, клинические данные свидетельствуют о том, что надпочечниковая гиперандрогения может являться фактором риска по развитию гестоза, в особенности его тяжелых форм, и преэклампсии.

Вероятно, повышенная продукция андрогенов (ДГЭАС), ассоциированная с иммунными нарушениями, приводит к формированию первичной плацентарной недостаточности и, как следствие,

нарушению кровоснабжения плода и спонтанным выкидышам. При сохранении гестации в данной группе женщин на фоне иммунных дисфункций и вторичной плацентарной недостаточности во второй половине беременности развивается гестоз. Учитывая полученные данные, беременных с высоким уровнем ДГЭАС в крови целесообразно рассматривать как группу риска по развитию тяжелого гестоза и преэклампсии.

Проведенные исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Впервые установлено, что у беременных с надпочечниковой гиперандрогенией уже в первой половине беременности происходит нарушение цитокин- и клеточноопосредованных регуляторных механизмов, участвующих в формировании и поддержании физиологической иммуносупрессии в гестационный период.

2. Основными проявлениями иммунных нарушений при гиперандрогении являются способность клеток крови к продукции Th1/провоспалительных цитокинов и недостаточный сдвиг баланса в сторону Th2/противовоспалительных медиаторов, функциональная реактивность циркулирующих Т-лимфоцитов и количественный дефицит естественных регуляторных CD4⁺CD25⁺Т-клеток с супрессорной активностью.

3. Беременность на фоне гиперандрогении надпочечникового генеза характеризуется более высокой частотой развития тяжелого гестоза и преэклампсии.

DISORDERS OF IMMUNOREGULATORY MECHANISMS IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERANDROGENIA

N.V. Seledtsova, N.A. Khonina, A.V. Dudareva, M.A. Tikhonova, A.A. Ostanin, N.M. Pasman, E.R. Chernykh

The comparative analysis of the immune parameters and the gestosis frequency in pregnant women with a normal hormonal level and with an adrenal gland-related hyperandrogenia was performed with the view to investigate the possible role of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) in the disturbance of gestational immunosuppression. It was shown, that pregnancy with hyperandrogenia was characterized by significantly higher incidence of gestosis (in particular of the severe form of this complication) and preeclampsia. The failure of the cytokine- and cellular-mediated regulatory mechanisms', participating in the gestational immunosuppression, was revealed in women with hyperandrogenia. Thus, it was evidenced, that hyperandrogenia was accompanied by 1) the inadequate production of Th1/pro-inflammatory cytokines by peripheral blood cells; 2) the insufficient shift of cytokine balance toward

Th2/anti-inflammatory mediators; 3) the high functional (proliferative) reactivity of circulating T-lymphocytes and 4) the lack of a natural regulatory CD4⁺CD25⁺ T-cells with suppressive activity. Our data strongly suggest that the high level of DHEAS may be used as the sign for inclusion of pregnant women with hyperandrogenia in the group with high risk of severe gestosis and preeclampsia.

Литература

1. Абдурахманова, Р.А. Влияние гиперандрогении у женщин на течение гестации и лактационную функцию / Р.А. Абдурахманова, С.-М.А. Омаров // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2002. — № 5. — С. 4-6.
2. Дуринян, Э.Р. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении / Э.Р. Дуринян, Г.В. Байбарина // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 4. — С. 62-64.
3. Медвинский, И.Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе / И.Д. Медвинский // Вестник интенсивной терапии. — 2000. — № 1. — С. 21-26.
4. Нарушение механизмов активной иммуносупрессии при беременности, осложненной гестозом / Н.А. Хонина, А.В. Дударева, М.А. Тихонова и др. // Бюллетень СО РАМН. — 2003. — № 3. — С. 73-76.
5. Шмагель, К.В. Иммулитет беременной женщины / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев. — М., Н. Новгород. — 2003. — 226 с.
6. Corsini, E. Age-related decline in RACK-1 expression in human leukocytes is correlated to plasma levels of dehydroepiandrosterone. / E. Corsini, M. Racchi, E. Sinfiorani, et al. // J. Leukoc. Biol. — 2005. — Vol. 77. — № 2. — P. 247-256.
7. Daynes, R.A. Contrasting effects of glucocorticoids on the capacity of T cells to produce the growth factors interleukin 2 and interleukin 4 / R.A. Daynes, B.A., Araneo // Eur. J. Immunol. — 1989. — Vol. 19. — P. 2319-2325.
8. Daynes, R.A. Regulation of murine lymphokine production in vivo. Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells / R.A. Daynes, D.G. Dudley, B.A. Araneo // Eur. J. Immunol. — 1990. — Vol. 20. — № 4. — P. 793-802.
9. Inserra, P. Modulation of cytokine production by dehydroepiandrosterone (DHEA) plus melatonin (MLT) supplementation of old mice / P. Inserra, Z. Zhang, S.K. Ardestani et al. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1998. — Vol. 218. — № 1. — P. 76-82.
10. Knoferl, M.W. Immunomodulatory effects of dehydroepiandrosterone in proestrus female mice after trauma-hemorrhage / M.W. Knoferl, M.K. Angele, R.A. Catania, et al. // J. Appl. Physiol. — 2003. — Vol. 95. — № 2. — P. 529-535.
11. Matthiesen, L. Lymphocyte subsets and mitogen stimulation of blood lymphocytes in normal pregnancy / L. Matthiesen, G. Berg, J. Ernerudh, L. Hakansson // Am. J. Reprod. Immunol. — 1996. — Vol. 35. — № 2. — P. 70-79.
12. Meikle, A.W. The presence of a specific dehydroepiandrosterone-specific receptor binding complex in murine T cells / A.W. Meikle, R.W. Dorchuck, B.A. Araneo et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1992. — Vol. 42. — P. 293-304.
13. Okabe, T. Up-regulation of high-affinity dehydroepiandrosterone binding activity by dehydroepiandrosterone in activated human T lymphocytes / T. Okabe, M. Haji, R. Takayanagi et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2993-2996.
14. Pahlavani, M.A. Effect of dehydroepiandrosterone on mitogen-induced lymphocyte proliferation and cytokine production in young and old F344 rats / Pahlavani M.A., Harris M.D. // Immunol. Lett. — 1995. — Vol. 47. — № 1. — P. 9-14.
15. Raghupathy, R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm / R. Raghupathy // Semin. Immunol. — 2001. — Vol. 13. — P. 219-227.
16. Schifito, G. Autonomic performance and dehydroepiandrosterone sulfate levels in HIV-1-infected individuals: relationship to TH1 and TH2 cytokine profile / G. Schifito, M.P. McDermott, T. Evans et al. // Arch. Neurol. — 2000. — Vol. 57. — № 7. — P. 1027-1032.
17. Szekeres-Bartho, J. Progesterone as an immunomodulatory molecule / J. Szekeres-Bartho, A. Baracny, G. Par, et al. // Int. Immunopharmacol. — 2001. — Vol. 1. — № 6. — P. 1037-1048.
18. Weindruch, R. Food intake reduction and immunologic alterations in mice fed dehydroepiandrosterone / R. Weindruch, G. McFeeters, R.L. Walford // Exp. Gerontol. — 1984. — Vol. 19. — № 5. — P. 297-304.