

© Коллектив авторов, 2014
УДК 618.36:616.248

Л.Б.Зубжицкая¹, Е.А.Шаповалова², О.В.Лаврова³, Ю.Р.Дымарская⁴ и О.Н.Аржанова²

ПЛАЦЕНТА ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ (ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹ Лаборатория патоморфологии (зав. — д-р мед. наук И.М.Кветной); ² отделение патологии беременности № 1 (руков. — проф. О.Н.Аржанова), Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург; ³ лаборатория наследственных механизмов заболеваний легких (зав. — д-р мед. наук М.А.Петрова), Научно-исследовательский институт пульмонологии, ⁴ кафедра акушерства и гинекологии с курсом ультразвуковой диагностики с клиникой (зав. — академик РАМН проф. Э.К.Айламазян), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

Целью исследования было изучение особенностей экспрессии иммуногистохимических маркеров, указывающих на наличие иммунного воспаления в плаценте в норме и при бронхиальной астме (БА) различной степени тяжести. Проведено иммуногистохимическое и гистологическое исследования 80 образцов плаценты женщин, страдавших БА, с определением фиксации СЗ-фракции комплемента, фибриногена, ИЛ-4, ИЛ-6, IgA, IgM, IgG, а также экспрессии молекул CD31, CD35, CD57, CD83. Наибольшее число иммунных депозитов, фиксированных в плаценте и повреждающих структуры плацентарного барьера (эндотелий сосудов и мембраны синцитиотрофобласта), обнаруживается у женщин со средним и тяжелым течением БА; их отложение приводит к развитию иммунопатологического процесса в плаценте и указывает на возможность развития плацентарной недостаточности, неблагоприятно сказывается на течении беременности и родов. Наличие патогенных иммунных комплексов в плаценте, а также обнаружение антиген-презентирующих клеток в местах иммунологического воспаления плаценты у женщин с БА связаны с неблагоприятным течением беременности, родов и могут быть прогностическим фактором возможного развития аллергических заболеваний у ребенка.

Ключевые слова: плацентарный барьер, патогенные иммунные комплексы, иммунное воспаление, бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) встречается преимущественно в молодом возрасте, что объясняет ее высокую частоту среди беременных женщин (8,4–13,9%) и обуславливает возрастающий интерес к проблеме астмы у беременных женщин во всем мире [13, 14].

БА относится к наиболее распространенным хроническим заболеваниям органов дыхания, негативно влияющим на течение беременности и развитие плода [11, 15, 18]. Женщины, страдающие БА, имеют большую вероятность рождения детей с низкой массой тела, неврологическими расстройствами, асфиксией, врожденными пороками развития. Наибольшая доля рождения детей с малой массой тела наблюдается у женщин, страдающих стероидзависимой БА [13]. Кроме того, взаимодействие плода с антигенами матери в пла-

центе больной женщины с БА предположительно может влиять на формирование аллергической реактивности ребенка [3]. Риск развития аллергического заболевания, в том числе БА, у ребенка с наследственной предрасположенностью к БА составляет 45–58%. Такие дети чаще страдают респираторно-вирусными заболеваниями, бронхитами, пневмониями.

Беременные с БА подвержены риску развития раннего токсикоза (37%), гестоза (43%), угрозе прерывания беременности (26%), плацентарной недостаточности (29%), преждевременных родов (19%) [3, 8]. Акушерские осложнения, как правило, встречаются при тяжелом неконтролируемом течении заболевания [1, 5]. Основным фактором, который может оказывать влияние на снижение вероятности развития осложнений беременности,

Сведения об авторах:

Зубжицкая Людмила Борисовна (e-mail: lzubzhitskaya@mail.ru), лаборатория патоморфологии, Шаповалова Елена Андреевна (e-mail: e.shapovalova@mail.ru), Аржанова Ольга Николаевна (e-mail: arjanova_olga@mail.ru), отделение патологии беременности № 1, Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3;

Лаврова Ольга Вольдемаровна (e-mail: loverova@bk.ru), лаборатория наследственных механизмов заболеваний легких, Научно-исследовательский институт пульмонологии;

Дымарская Юлия Романовна (e-mail: julia_dym@mail.ru), кафедра акушерства и гинекологии с курсом ультразвуковой диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8

является достижение медикаментозного контроля БА.

Естественным защитным барьером для будущего ребенка, обеспечивающим условия для физиологического течения беременности и нормального развития плода, является плацента. В то же время, исследования последних лет показали, что воздействие внешних факторов и микробных агентов в период беременности оказывает большее влияние на становление аллергии у потомства, чем в период лактации, что позволяет считать плаценту основным путем пренатальной передачи цитокинов от матери в организм плода [10, 12, 13]. Известна роль иммунных реакций организма в патогенезе многих заболеваний, в частности за счет образования иммунных комплексов (ИК), что само по себе является заключительным этапом физиологического иммунного ответа. Однако еще в 1963 г. С. G. Cochrane [9] фиксированный в ткани и маркированный компонентом ИК обозначил как «патогенный иммунный комплекс». Обнаружение фиксированного ИК, содержащего С3-компонент комплемента, указывает на патогенную роль такого комплекса вне зависимости от характера антигена, вызвавшего образование антител, и такой ИК индуцирует развитие патологического процесса в местах его отложения [4]. Так, например, в плаценте женщин, перенесших урогенитальную инфекцию (хламидийной, микоплазменной или вирусной этиологии) или острую респираторно-вирусную инфекцию, были обнаружены патогенные иммунные комплексы (ПИК), локализованные на мембранах синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин хориона [4]. Такие соматические заболевания, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, почечная патология, приводят к морфофункциональным изменениям в плаценте, ведущим в дальнейшем к вторичной плацентарной недостаточности [2, 6, 19]. В ряде исследований проведено определение содержания фибриногена, IgA, IgG, ИЛ-1, ИЛ-8 в плаценте у пациенток с гестозом, показано возрастание частоты обнаружения этих молекул, образующих депозиты, с увеличением степени тяжести гестоза [2, 4, 17].

В литературе последних лет имеются данные об экспрессии ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-5, мРНК в структурах плаценты больных с БА в большей степени выраженной при беременности плодом женского пола и легком течении БА, в то время как при беременности плодом мужского пола эта способность плаценты не была обнаружена [16].

Иммуногистохимические особенности плаценты женщин, страдающих БА, исследованы недо-

статочно. Изучение плаценты у больных с БА представляет особый интерес, поскольку, с одной стороны, плацента является иммунокомпетентным органом, а с другой — органом-мишенью, в котором реализуются иммунные изменения, происходящие в системе «мать — плацента — плод».

Цель настоящей работы — изучение особенностей экспрессии иммуногистохимических маркеров, указывающих на наличие иммунного воспаления в плаценте в норме и при БА различной степени тяжести.

Материал и методы. Обследованы 473 беременные женщины: из них с БА легкого течения (БАЛТ) — 196 (I группа); с БА средней тяжести течения (БАСТ) — 132 (II группа); с БА тяжелого течения (БАТТ) — 45 (III группа). У всех беременных БА имела аллергическую природу. Контрольную группу составили 100 беременных с физиологическим течением беременности и родов без признаков аллергических и легочных заболеваний. Средний возраст обследованных пациенток составил $24,45 \pm 2,3$ года.

Пациентки наблюдались совместно пульмонологом Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. акад. И. П. Павлова, акушерами-гинекологами Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта и клиники акушерства и гинекологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. На проведение исследования получено разрешение Этического комитета ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова 18 декабря 2012 г.

Из осложнений беременности у обследованных пациенток с БА наиболее часто встречался гестоз: в I группе он отмечен у 74%, во II группе — у 51,5%, в III группе — у 41,5% пациенток. Во всех группах преимущественно был гестоз легкой степени (42% от всех случаев гестоза), гестоз средней степени тяжести выявлен у меньшего числа больных (34,9%), реже всего имелся тяжелый гестоз (23,1%).

Хроническая плацентарная недостаточность была выявлена в 30,2% случаев. Диагноз хронической плацентарной недостаточности устанавливался на основании оценки показателей доплерометрии кровотока в сосудах системы «мать — плацента — плод» в III триместре беременности, кардиомониторинга за состоянием плода при беременности и в родах, наличия мекония в околоплодных водах. При легком течении БА плацентарная недостаточность была диагностирована у 32,4% пациенток, при среднетяжелом — у 21,4%, при тяжелом — у 46,2%, в контрольной группе — у 10,1%. Острая гипоксия плода, потребовавшая экстренного родоразрешения, наблюдалась в 10% случаев.

Из всех обследованных 57,5% женщин были родоразрешены через естественные родовые пути. Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения оказалась наибольшей в III группе (50%), несколько ниже во II группе (45,4%), наименьшее число кесаревых сечений было выполнено пациенткам I группы (37,1%).

Средняя масса новорожденных в группе беременных с БА составила 3467 ± 267 г, в контрольной группе — 3340 ± 205 г.

Оценка новорожденных по шкале Апгар различалась между группами: так, на 1-й и 5-й минуте жизни она оказалась значимо ниже у беременных с тяжелым течением БА, чем в группах БАЛТ и БАСТ (табл. 1).

Таблица 1

Оценка новорожденных по шкале Апгар

Группы обследованных	Апгар, 1-я минута	Апгар, 5-я минута
БАЛТ (I)	7,80±0,12	8,5±0,21
БАСТ (II)	7,88±0,16	8,2±0,12
БАТТ (III)	7,41±0,10	7,75±0,14
Контроль (IV)	8,02±0,18	8,69±0,18
Значимость различий между группами	I–III P<0,05 II–III P<0,05 III–IV P<0,01	I–III P<0,01 II–III P<0,05 III–IV P<0,01

Примечание. Здесь и в табл. 2: БАЛТ — бронхиальная астма легкого течения; БАСТ — бронхиальная астма средней тяжести течения; БАТТ — бронхиальная астма тяжелого течения.

После родоразрешения пациенток с БА брали образцы в центральных и краевых отделах материнской и плодной частей плаценты. Были изучены 80 образцов плаценты женщин с БА: 35 пациенток — с БАЛТ, 33 — с БАСТ и 12 — с БАТТ и для сравнения 20 образцов плаценты женщин контрольной группы. Необходимо отметить, что описанные выше клинические критерии (осложнения беременности, родов, показатели состояния новорожденных) в отобранной группе больных с БА были близкими к таковым для общей популяции обследованных нами пациенток.

При изучении плаценты использован иммуногистохимический анализ для выявления экспрессии следующих молекул: CD35 — маркер компонентов комплемента, наличие которых может свидетельствовать об активации патогенного эффекта комплемента, приводящего к серии быстрых патологических реакций, определяемых как иммунологическое воспаление и некроз; CD57, присутствующий на поверхности натуральных киллеров, популяции CD4- и CD8-клеток. Количество CD57-положительных клеток увеличивается в случае нарушения баланса CD4/CD8 и активации провоспалительных цитокинов, что описано при таких заболеваниях, как СПИД, аутоиммунные заболевания, при отторжении трансплантата, вирусных инфекциях, колоректальном раке; CD31 — PECAM-1, маркер эндотелия, показатель васкуляризации ткани; CD83 — маркер зрелых дендритных клеток.

Иммуногистохимический анализ плаценты проводили на криостатных срезах толщиной 5 мкм с использованием

первичных моноклональных мышинных антител к CD35, CD57, CD31 и CD83 (все реактивы фирмы Novocastra, Великобритания) в разведении 1:40–1:80, 1:50, 1:20–1:40, 1:20–1:40 соответственно. В качестве вторичных антител использовали биотинилированные антимышинные иммуноглобулины.

Для визуализации окрасок использовали комплекс авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-Kit) с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реактивы — фирмы Dako Citamtion, Дания). Для определения доли площади (S%) и оптической плотности (отн.ед.) использовали систему компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящую из микроскопа Eclipse E400 (Nikon, Япония), цифровой камеры DXM 1200 (Nikon, Япония), персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения AC-1, версия 2.12 и «Морфология 5.0» (Videotest, Россия). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы Statistica 7.0.

Исследовали криостатные срезы, обработанные с использованием метода прямой и непрямой иммунофлюоресценции с применением специфических сывороток к провоспалительным цитокинам ИЛ-4, ИЛ-6, СЗ-фракции комплемента человека, фибриногена (ICN, США), а также моноклональных антител к IgA, IgM, IgG (титр 1:10), меченных флюоресцеин-изотиоцианатом (Протеиновый контур, Россия). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе Axiostar Plus HBO 50/AC (Zeiss, Германия) и фотографировали с помощью фотокамеры DXM 1200 (Nikon, Япония). В полученных снимках с помощью компьютерной программы Video-Test-Master (Видеотест, Россия) оценивали интенсивность люминесцентного свечения в условных единицах, интенсивность свечения считали значительно выраженной при более 30 усл.ед. (максимальная степень свечения 320 усл.ед.).

Для получения полутонких срезов материал заливали в аралдит. Срезы изготавливали на ультратоме (LKB, Швеция), окрашивали толудиновым синим, анализировали в микроскопе Eclipse E400 (Nikon, Япония) и фотографировали с помощью фотокамеры DXM 1200 (Nikon, Япония).

Результаты исследования. В результате проведенного иммуногистохимического исследования плаценты женщин контрольной группы маркеры CD31, CD35, CD57, CD83 обнаружены в небольшом числе наблюдений (табл. 2).

Таблица 2

Характеристики структур, экспрессирующих CD31, CD35, CD57 и CD83 в плаценте женщин в норме и при бронхиальной астме различной тяжести течения ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

Группы обследованных	CD31		CD35		CD57		CD83	
	S (%)	Оптическая плотность (отн. ед.)	S (%)	Оптическая плотность (отн. ед.)	S (%)	Оптическая плотность (отн. ед.)	S (%)	Оптическая плотность (отн. ед.)
Контрольная	0,14±0,08	0,110±0,020	5,9±2,2	0,40±0,12	4,3±1,6	0,08±0,04	0,20±0,12	0,050±0,020
БАЛТ (I)	0,16±0,10	0,120±0,020	7±3	0,37±0,14	4,6±1,9	0,10±0,05	0,26±0,20	0,03±0,11
БАСТ (II)	1,0±0,3	0,29±0,09	10±9	0,110±0,020	9±4	0,27±0,20	3,2±1,9	0,27±0,16
БАТТ (III)	2,1±0,6*,#	0,29±0,10	37±11*,#	0,53±0,15	23±7*,##	0,35±0,16	12±4*,#	0,5±0,3

Примечание. S — доля площади, занятой структурами, экспрессирующими соответствующие маркеры.

* Различия значимы по сравнению с контролем при P<0,01; # различия значимы по сравнению с показателями в группе БАЛТ при P<0,01; ## при P≤0,05.

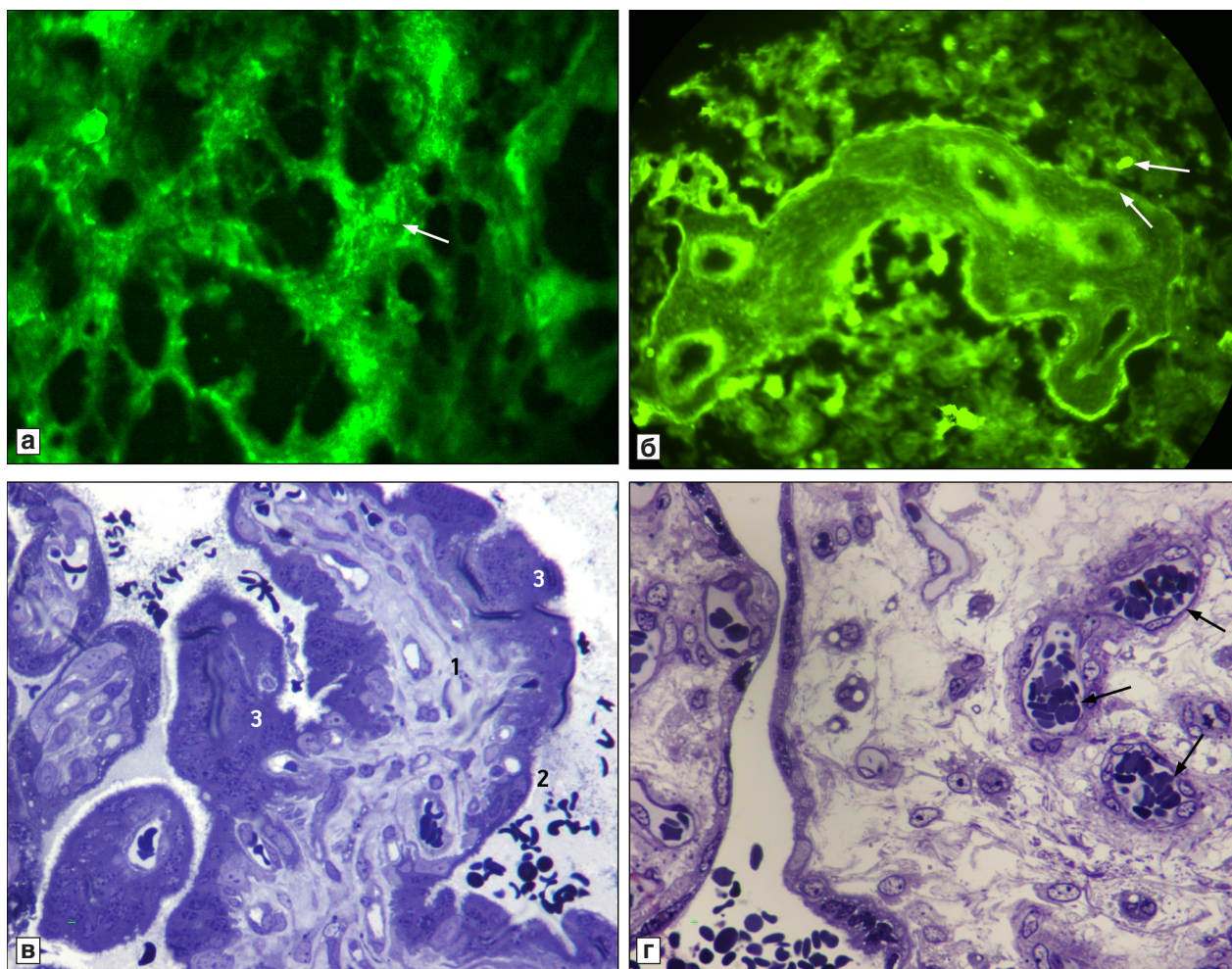


Рис. 1. Терминальная ворсина плодной поверхности центральной части плаценты женщины с физиологическим течением беременности, неосложненным течением срочных родов (а), и терминальные ворсины плодной поверхности центральной части плаценты женщин с бронхиальной астмой тяжелого течения и доношенным сроком родоразрешения (б–г).

а — минимальное свечение патогенных иммунных комплексов (стрелка); б — специфическое свечение С3-фракции комплемента (стрелки), интенсивность свечения 280 отн. ед.; в — дистрофически измененная строма ворсины (1), разрушенный синцитиотрофобласт (2), массивное отложение фибриноида (3); г — гиперплазия, полнокровие сосудов ворсины (стрелки). а, б — метод прямой иммунофлюоресценции; в, г — полутонкие срезы. Окраска толуидиновым синим. Ув.: а, б — 200; в, г — 400

При иммунолюминесцентном анализе плаценты женщин контрольной группы обнаружено отсутствие ПИК, встречались только отдельные иммуноглобулины (IgA, IgG) без фиксации С3-фракции комплемента (рис. 1, а). Исследуемые цитокины (ИЛ-4, ИЛ-6) также не были обнаружены. При гистологическом исследовании отмечена хорошая сохранность всех структур плацентарного барьера, в частности, мембран синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин хориона.

По результатам иммуногистохимического исследования плаценты женщин с БАЛТ по сравнению с плацентой женщин контрольной группы площадь, занимаемая структурами, экспрессирующими CD31, CD35, CD57, CD83, практически не различалась (см. табл. 2). В группе пациенток с БАЛТ частота обнаружения ПИК составила 41,7% в центральных отделах плаценты, 39,1% —

на ее периферии. Остальные депозиты (фибриноген, ИЛ-4, ИЛ-6, IgA, IgG) также обнаружены, но в меньшем числе наблюдений. Отложение ПИК и других иммунных депозитов наблюдалось на мембранах синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин хориона. В большинстве случаев плацентарный барьер был сохранен. В некоторых наблюдениях в местах отложения ПИК в плаценте пациенток данной группы обнаружены очаговые повреждения мембран синцитиотрофобласта и базальных мембран эндотелия сосудов ворсин хориона.

В плаценте женщин с БАСТ иммуногистохимическое исследование центральной и периферической частей плаценты женщин II группы показало значимо большую, чем в контрольной группе, только площадь, занимаемую структурами, экспрессирующими CD31 (см. табл. 2). В пла-

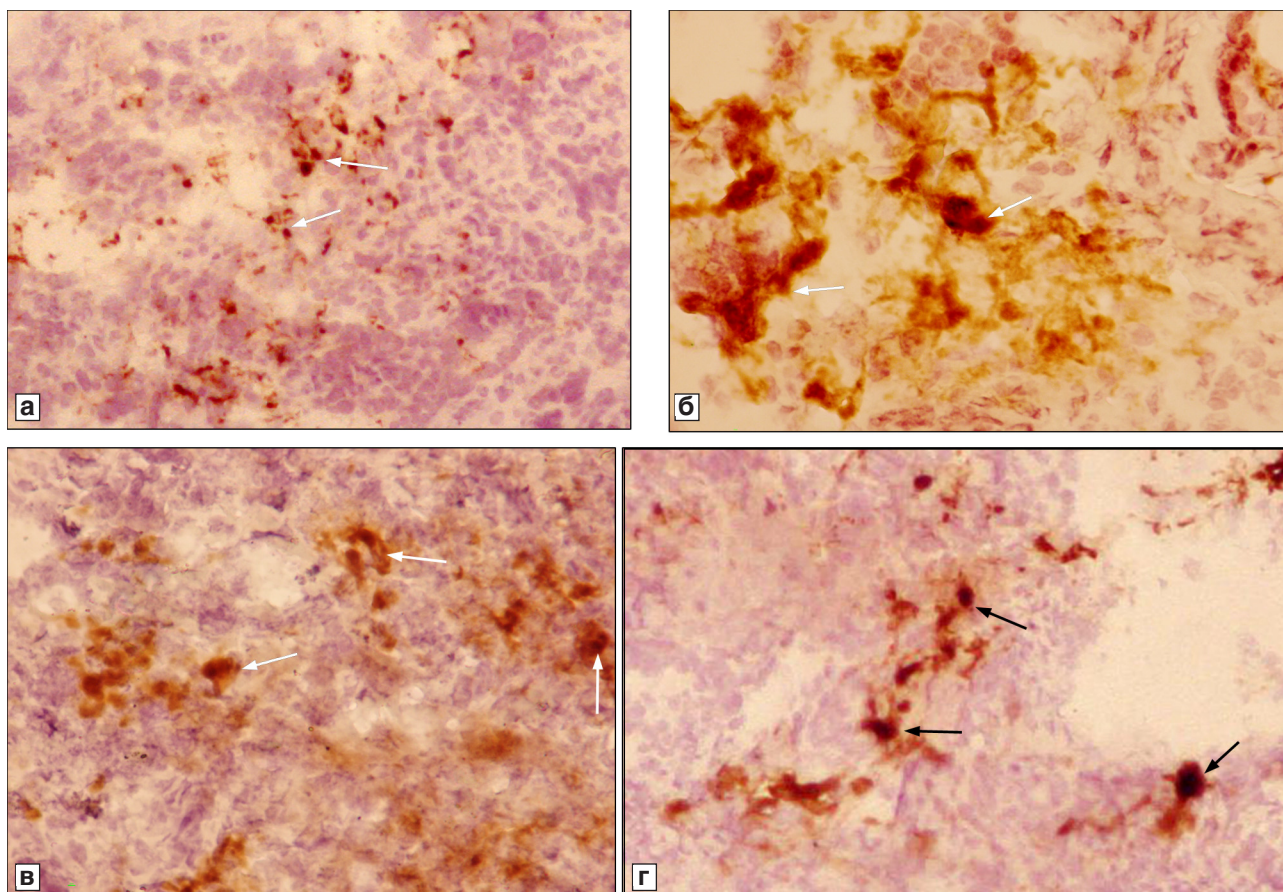


Рис. 2. Зрелые промежуточные ворсины плодной поверхности центральной части плаценты женщин с бронхиальной астмой тяжелого течения, доношенным сроком родоразрешения.

а — экспрессия маркера васкуляризации — CD31 (стрелки); б — экспрессия маркера компонентов комплемента — CD35 (стрелки); в — экспрессия маркера натуральных киллеров, популяции CD4 и CD8 — CD57 (стрелки); г — экспрессия маркера зрелых дендритных клеток — CD83 (стрелки). Авидин-биотиновый иммунопероксидазный метод. Ув. 200

центре женщин с БАСТ обнаружено, что ПИК и фибриноген выявлены в 70% случаев в центральной части плаценты и в 50% случаев — на периферии; IgG обнаружен в 70% как в центре, так и на периферии плаценты, IgA — в 65% случаев соответственно. ПИК наблюдали в тех же структурах плацентарного барьера, что и в группе пациенток с БАЛТ. В группе с БАСТ наблюдались также изменения плаценты, свидетельствующие о циркуляторных нарушениях в мелких терминальных ворсинах хориона, дистрофия стромы и эпителия ворсин, избыточное отложение фибриноида.

Наиболее выраженные изменения в плаценте были обнаружены у пациенток с БАТТ. Иммуногистохимическое исследование показало наибольшую площадь, занимаемую структурами, экспрессирующими CD31 (рис. 2, а), CD35 (см. рис. 2, б), CD57 (см. рис. 2, в), CD83 (рис. 2, г) по сравнению с теми же показателями в плаценте женщин контрольной, I и II групп.

Исследование плаценты пациенток III группы показало, что у них частота обнаружения ПИК была наибольшей — в 100% наблюдений как в

центральной части плаценты, так и на ее периферии (см. рис. 1, б). Во всех образцах плаценты пациенток этой группы были также обнаружены фибриноген, IgA и IgG, провоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-6 (100%) как в центральной части плаценты, так и на ее периферии. Иммунные депозиты были обнаружены на мембранах синцитиотрофобласта и базальной мембране эндотелия сосудов ворсин хориона. В местах отложения иммунных комплексов, ИЛ-4 и ИЛ-6 наблюдались дистрофические процессы, во многих ворсинах разрушение синцитиотрофобласта, массивное отложение фибриноида (см. рис. 1, в); признаки циркуляторных нарушений — наличие кровоизлияний, тромбов и очаги некроза. При этом в ворсинах хориона имелись ишемические инфаркты различной давности, фиброзирование стромы, отмечено также утолщение стенок сосудов, разрыхление и утолщение базальной мембраны их эндотелия. В мелких терминальных ворсинах наблюдались ангиоматоз, а также полнокровие и расширение капиллярной сети ворсин хориона (см. рис. 1, г).

В материнской части плаценты были обнаружены кровоизлияния, тромбоз сосудов, в лакунах между ворсинами обширное отложение фибриноида.

Во всех группах с наименьшей частотой выявлялся IgM. Во всех образцах плаценты женщин с БА в местах отложения ПИК выявлены провоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-6, причем ИЛ-4 наблюдался во всех группах с максимальной частотой (60–80%) — при БАТТ частота его обнаружения составила от 80 до 100%, ИЛ-6 в этой же группе больных — от 20 до 60%. ИЛ-10 во всех группах встречается с наименьшей частотой.

Кроме того, нами была выявлена прямая корреляционная связь между частотой обнаружения ПИК в плаценте и степенью экспрессии CD31, CD35, CD57, CD83 у больных с БА. Экспрессия исследуемых иммуногистохимических маркеров (в первую очередь, ПИК) наблюдалась у всех пациенток, страдающих БА. Отмечено, что площадь и относительная плотность экспрессии CD31, CD35, CD57, CD83 положительно коррелировали с тяжестью БА. Также нами установлена прямая корреляционная связь ($R=0,6$; $P<0,05$) между наличием CD35, CD57, CD31, CD83 и выраженностью воспалительных изменений в плаценте.

Обсуждение полученных данных. Сравнение результатов гистологического исследования и иммунолюминесцентного анализа плаценты женщин с БА и контрольной группы показало, что изменения плаценты — дистрофия стромы ворсин, разрушение синцитиотрофобласта, избыточное отложение фибриноида, циркуляторные нарушения, выражавшиеся в наличии кровоизлияний, тромбов, наблюдаются, преимущественно, в области отложения иммунных комплексов. Результаты проведенного нами исследования указывают на то, что иммунопатологические процессы, развивающиеся в плаценте при отложении иммунных комплексов, сорбирующих комплемент и фиксированных на мембранных структурах плацентарного барьера, приводят к повреждению эндотелия сосудов ворсин хориона, капилляров, мембраны синцитиотрофобласта. При физиологическом течении беременности таких изменений в структуре плаценты не обнаружено.

Проведенное исследование показало, что морфологические признаки, свидетельствующие о наличии плацентарной недостаточности у пациенток с БА, наблюдаются значимо чаще ($P<0,001$) ($58,4\pm 2,6\%$), чем при клинически установленном диагнозе хронической плацентарной недостаточности ($30,3\pm 2,4\%$). Это согласуется с литературными данными о влиянии различных факторов

внешней среды, приводящих к патологическому течению беременности и влияющих на состояние плаценты [6, 8, 19].

Иммуноморфологическое исследование плаценты показало, что наибольшее число иммунных депозитов, фиксированных в плаценте, обнаруживается у женщин со средним и тяжелым течением БА. Отложение ПИК, ИЛ-4 (стимулирующего IgE-опосредованный иммунный ответ) и ИЛ-6 (провоспалительного цитокина, усиливающего мобилизацию и дифференцировку эозинофилов) [7] сопровождалось утолщением стенки сосудов ворсин хориона с облитерацией их просвета, гиперплазией капилляров в плаценте и полнокровием сосудов.

Есть данные о возможности пренатальной передачи резистентности к аллергическим заболеваниям бронхолегочной системы потомству при стимуляции аллергенами в период беременности [12]. Однако, согласно полученным нами результатам, выявление ПИК в плаценте и наличие морфологических признаков иммунного воспаления в структурах плацентарного барьера, присутствие антиген-презентирующих клеток в местах иммунного воспаления плаценты у женщин с БА может быть прогностическим фактором развития аллергического заболевания у ребенка [10, 13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. и Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М., МЕДпресс-информ, 2008.
2. Айламазян Э.К., Полякова В.О. и Кветной И.М. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты). СПб., Изд-во Н-Л, 2012.
3. Галиева Э.И. Комплексная оценка состояния здоровья детей от матерей, страдающих бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2008.
4. Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г. и Семенов В.В. Иммуноморфологическое состояние плаценты при акушерской патологии. СПб., Норд Медиздат, 2005.
5. Лаврова О.В. Клинико-диагностические и организационные подходы к ведению беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой, как основа первичной профилактики аллергических заболеваний их детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009.
6. Судакова Н.М. Морфофункциональная характеристика плаценты у беременных с хроническим пиелонефритом и урогенитальным хламидиозом. Арх. пат., 2004, т. 66, вып. 5, с. 21–23.
7. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии. Иммунология, 1997, № 5, с. 7–14.
8. Amu S., Hahn-Zoric M., Malik A. et al. Cytokines in the placenta of Pakistani newborns with and without intrauterine growth retardation. *Pediatr Res.*, 2006, v. 59, №2, p. 254–258.

9. Cochrane C.G. Studies on the localization of circulating antigen-antibody complexes and other macromolecules in vessels. I. Structural studies. *J. Exp. Med.*, 1963, v. 127, p. 137–154.
10. Ege M.J., Bieli C., Frei R. et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, v. 117, № 4, p. 817–823.
11. Luskin A.T. An overview of the recommendations of the Working Group on Asthma and Pregnancy. National Asthma Education and Prevention Program. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, v. 103, № 2, pt.2, p. 350–353.
12. Matson A.P., Zhu L., Lingenheld E.G. et al. Maternal Transmission of Resistance to Development of Allergic Airway Disease. *J. Immunol.*, 2007, v. 179, № 2, p. 1282–1291.
13. Murphy V.E., Gibson P.G., Smith R. et al. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur. Respir. J.*, 2005, v. 25, № 4, p. 731–750.
14. Schatz M. and Zeiger R.S. Improving asthma outcomes in large populations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, v. 128, № 2, p. 273–277.
15. Schatz M., Zeiger R.S. and Hoffman C.P. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. *Chest*, 1990, v. 98, № 2, p. 389–392.
16. Scott N.M., Hodyl N.A., Murphy V.E. et al. Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex. *J. Immunol.*, 2009, v. 182, p. 1411–1420.
17. Sharma A., Satyam A. and Sharma J. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2007, v. 58, № 1, p. 21–30.
18. Tan K.S. and Thomson N.C. Asthma in pregnancy: Review. *Am. J. Med.*, 2000, v. 109, № 9, p. 727–733.
19. Vambergue A. and Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J. Diabetes*, 2011, v. 2, № 11, p. 196–203.

Поступила в редакцию 09.12.2013
Получена после доработки 17.02.2014

PLACENTA OF NORMAL WOMEN AND OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA OF VARIOUS DEGREES OF SEVERITY (IMMUNOHISTOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL STUDY)

L.B.Zubzhitskaya¹, Ye.A.Shapovalova², O.V.Lavrova³, Yu.R.Dymarskaya⁴ and O.N.Arzhanova²

The aim of the study was to examine the immunomorphological features and expression of immunohistochemical markers that indicate the presence of immune inflammation in the placenta in normal pregnancy and in pregnancy complicated by bronchial asthma (BA) of varying degrees of severity. The of 80 samples of placenta from patients with BA were studied immunohistochemically and histologically to demonstrate the fixation of C3 fraction of complement, fibrinogen, IL-4, IL-6, IgA, IgM, IgG, and the expression of CD31, CD35, CD57 and CD83 molecules. The largest number of immune deposits fixed in the placenta and damaging the structures of the placental barrier (vascular endothelium and syncytiotrophoblast membranes) was found in women with moderate to severe BA. Their precipitation lead to the development of immunopathological process in the placenta and could result in placental insufficiency, adversely affecting the course of pregnancy and childbirth. The presence of pathogenic immune complexes in the placenta and the detection of antigen-presenting cells in areas of immunological inflammation in the placenta of women with BA are associated with the unfavorable course of pregnancy, parturition and could be a predictor of the possible development of allergic diseases in children.

Key words: *placental barrier, pathogenic immune complexes, immune inflammation, bronchial asthma*

¹ Laboratory of Pathomorphology, ² Department of Pregnancy Pathology № 1, D.O.Ott RAMS North-Western Branch Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St.Petersburg; ³ Laboratory of Hereditary Mechanisms of Lung Diseases, Scientific Research Institute of Pulmonology, ⁴ Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Ultrasound Diagnostics and Clinic; I.P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University