

УДК 618.29:612.017.1:57.017.64

М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, В.О. Берестовий, І.В. Сокол, Р.М. Ворона**Перинатальні аспекти формування імунного статусу дитини**

Київський міський пологовий будинок № 5, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):95-102; doi 10.15574/PP.2017.69.95

Мета — узагальнити літературні дані за останні 30 років про сучасне уявлення щодо імунологічних аспектів у формуванні та функціонуванні системи «мати—плацента—плід»; приділити особливу увагу формуванню імунної системи плода (Імункулус) залежно від материнського імунного навантаження.

Пацієнти та методи. Наведено результати обстеження 19 породіль і кордової крові їх новонароджених дітей залежно від терміну вагітності. У крові визначено рівні антитіл класів IgG та IgM. В якості антигену використано HSP60 людини.

Результати свідчать про формування імунного статусу плода при вагітності за рахунок материнських антигенів, включаючи IgG. Під їх впливом плід формує аутоантитіла класу IgM для швидкої презентації та розпізнавання антигенів зовнішнього середовища. Висновки. Висловлено припущення про можливий механізм виникнення передчасних пологів.

Ключові слова: Імункулус, IgG, IgM, аутоантитіла, епігенетичний імунний імпринтинг, HSP60.

Perinatal aspects of child's immune status*M.V. Makarenko, D.A. Govseev, V.O. Berestoviy, I.V. Sokol, R.M. Vorona*

Kyiv Meternity Hospital No 5, Ukraine

Purpose — to summarize literature data of the last 30 years on the current understanding of the immune aspects of the mother-placenta-fetus system formation and function; focus on the development of fetal immune system (Immunculus), depending on the mother's immune load.

Materials and methods. Cord blood and peripheral blood were sampled from 19 pregnant women and their newborns, depending on the term of gestation, to measure the levels of IgG and IgM antibodies. Human's HSP60 was used as an antigen.

Obtained results provide information about formation of the fetal immune status during pregnancy under the influence of maternal antigens, including IgG. Due to the latter, the fetus produces IgM autoantibody for fast presentation and recognition of foreign antigens.

Conclusions. The assumption on the possible mechanisms of preterm birth was made by the authors.

Key words: Immunculus, IgG, IgM, autoantibody, epigenetic immune imprinting, HSP60.

Перинатальные аспекты формирования иммунного статуса ребенка*M.V. Makarenko, D.A. Govseev, V.O. Berestoviy, I.V. Sokol, R.M. Vorona*

Киевский городской родильный дом № 5, г. Киев, Украина

Цель — обобщены литературные материалы за последние 30 лет о современных представлениях относительно иммунологических аспектов в формировании и функционировании системы «мать—плацента—плод»; уделить особое внимание формированию иммунной системы плода (Иммукулус) в зависимости от материнской иммунной нагрузки.

Пациенты и методы. Приведены результаты обследования 19 рожениц и кордовой крови их новорожденных детей в зависимости от срока беременности. Определено содержание в крови антител классов IgG и IgM. В качестве антигена использован HSP60 человека.

Полученные результаты свидетельствуют о формировании иммунного статуса плода при беременности за счет материнских антигенов, включая IgG. Под их влиянием плод формирует аутоантитела класса IgM для быстрой презентации и распознавания антигенов внешней среды.

Выводы. Высказано предположение про возможный механизм возникновения преждевременных родов.

Ключевые слова: Иммукулус, IgG и IgM, аутоантитела, эпигенетический иммунный импринтинг, HSP60.

Вступ

Загальновідомо, що активність імунної системи пов'язана не стільки з пошуком і знищенням чужорідних мікробних чинників, скільки з усуненням (або блокуванням) потенційно шкідливих для гомеостазу факторів, передусім ендогенної (наприклад, аутоімунної) природи. Наприкінці XIX ст. на Всесвітньому медичному конгресі в Берліні І.І. Мечников вперше висловив припущення, що роль імунної системи зводиться не тільки до боротьби з патогенними агентами, але й до підтримки «стану гармонії» або «стану здоров'я» в умовах постійного тиску середовища [2].

Зокрема, «гіпотеза небезпеки», згідно з якою, імунна система націлена не на пошук і руйнування «чужого», а на виявлення та блокування потенційно «небезпечного» для орга-

нізму агента, дає змогу пояснити цілий ряд по суті непояснених явищ (феноменів).

Серед такої палітри феноменів особливе місце посідає здатність будь-якої здорової жінки до виношування напіваллогенного (semiallogeneic) плода або відсутність у здорової людини помітної реакції імунної системи на міриади мікробних тіл, що заселяють наш організм (наприклад, «нормофлора» шкіри і слизових) [43]. Очевидно, що перенесення акцентів із функції захисту від зовнішніх факторів на гомеостатичну як основну функцію імунної системи, що реалізовується, наприклад, з її участю в механізмах фізіологічного кліренсу і міцно закріплену еволюцією, свідчить про необхідність перегляду цілого ряду фундаментальних положень, що стосуються ролі аутоімунітету та аутоімунних реакцій [1].

Для клінічної та експериментальної імунології останнього тридцятиріччя характерні парадокси, які вступали в протиріччя зі звичними поглядами. Сюди можна віднести, зокрема, ситуацію з природними (фізіологічними) аутоантитілами (ауто-АТ), які виявлялися у здорових осіб ще в роботах початку 80-х років [47, 57]. Ауто-АТ стали універсальною знахідкою не тільки в донорських сироватках здорових осіб, але й у молоці і молозиві здорових матерів, а також в їхніх плодів і новонароджених [4, 17, 59]. Всупереч раніше домінуючим поглядам, з імунопатологічними процесами сьогодні пов'язують саме наявність ауто-АТ як таких і стійкі аномалії в їх продукції та сироватковому змісті [62].

Аутоантитіла (ауто-АТ) названі «природними антитілами», оскільки вони утворюються при народженні за відсутності будь-якого впливу чужорідних антигенів. Повний репертуар ауто-АТ розвивається з раннього дитинства.

Ауто-АТ бувають трьох класів IgM, IgA, IgG3 і продукуються В1 клітинами [52, 55]. Ці ауто-АТ через клітинний імунітет (Т-хелпери) допомагають вродженому імунітету швидше реагувати на збудника і зміни, які відбуваються в організмі. Ауто-АТ, які продукуються В1 клітинами, на відміну від самореактивних Т-клітин, відображають реактивні здібності організму і вказують, що ауто-АТ відповідають закладеному імунітету з народження як специфічна імунна «матриця» [10, 42, 44, 51]. Найважливішим з ауто-АТ являється IgM, який є поліреактивним із низькою афінністю та високою авідністю, це дає змогу IgM-ауто-АТ швидко активуватися проти чужорідних або аутоантгенів для розгортання захисних механізмів організму. У більшості досліджень вказується, що IgM-ауто-АТ зменшуються з віком [22, 30, 33, 46] або втрачають свою ефективність [45]. Навпаки, IgG-ауто-АТ можуть збільшуватися [7], але не зменшуються з віком [35, 50].

Сьогодні існує безліч доказів наявності в кровообігу здорових осіб ауто-АТ різної специфічності, спрямованих до самих різних білків (антигенів) клітин нашого тіла [3, 5]. Сироватковий вміст природних ауто-АТ різної специфічності може відрізнитися в кілька разів. Однак вміст ауто-АТ однієї і тієї ж специфічності у різних здорових осіб більш-менш постійний. Це пов'язано з тим, що продукція і секреція природних ауто-АТ регулюється (за принципом

зворотного зв'язку), тобто за рівнем синтезу і розпаду відповідних антигенних (переважно білкових) компонентів клітин організму. В нормальних умовах індивідуальні відмінності в продукції тих чи інших білків у клітинах організму порівняно незначні — низький рівень індивідуальної варіабельності вмісту природних ауто-АТ різної специфічності цілком закономірний. Водночас, розвиток різних захворювань в обов'язковому порядку супроводжується стійкими порушеннями синтезу і/або розпаду тих чи інших молекулярних компонентів клітин. Ці кількісні зміни молекулярного складу неминуче відображаються в легко детермінованих змінах продукції і сироваткового вмісту відповідних ауто-АТ. Останнє можна розглядати як маркерну ознаку багатьох хвороб [2].

Одними із суттєвих чинників клітинного гомеостазу є білки теплового шоку (Heat shock proteins, HSPs), або молекулярні шаперони, первинно охарактеризовані як учасники клітинної відповіді на різні види стресу (інфекція, вплив важких металів, ішемія, гіпоксія, амінокислотне голодування, психоемоційний стрес, гормональний стрес тощо). Hsp60 — еволюційно консервативний шаперон / шаперонін мітохондріального походження. У мітохондріях Hsp60 за допомогою ко-шаперону Hsp10 забезпечує правильну укладку клітинних білків, при стресі — попереджає їх неправильне згортання та агрегацію [14]. У цитоплазмі Hsp60 виконує проапоптичну функцію, захищає клітину від апоптозу. В позаклітинному середовищі HSP60 наодинці або в поєднанні із власними або мікробними білками, залучений у міжклітинний сигналінг, може впливати на активність імунної системи [9, 14, 32, 40].

Hsp60 — це вузол внутрішньоклітинних молекулярних взаємодій і єдина молекула в міжклітинних імунних мережах. Живі системи, як і інші складні системи, можна охарактеризувати як мережі взаємодій [11]. Імунна система являє собою показовий приклад мережі: взаємодії між підмножинами вродженого і адаптивного імунітету [12].

Сукупність ауто-АТ різної специфічності формує динамічний образ, що відображає особливості молекулярного складу тіла. Ця система ауто-АТ позначається терміном «Імункулус» [3, 5]. Імункулус є свого роду моделлю, яка відображає поточний функціонально-метаболічний стан тіла на мові кількісних змін продукції і вмісту певних ауто-АТ. Певною мірою Імункулус є аналогією неврологічного Гомун-

кулуса, що відображає анатомо-фізіологічну структуру нашого тіла на мові імпульсної активності нейронів сенсомоторної кори головного мозку. Однак, на відміну від жорстко структурованих і просторово закріплених мереж нейронів, Імункулус є не локалізованою системою, а мобільною взаємодією молекулярних елементів. У силу цього ауто-АТ різної специфічності постійно присутні в кровообігу, а склад ауто-АТ певної специфічності в різних ділянках венозного, капілярного або артеріального кровотоку приблизно однаковий. У результаті, оцінивши вміст ауто-АТ, спрямованих до антигенів клітин серця, мозку, печінки, нирок і легень, присутніх в одній і тій же порції крові (незалежно, чи отримана дана порція з подушечки пальця, мочки вуха або стегнової вени), ми отримуємо можливість судити про функціональний стан будь-якого органу і організму в цілому. Це дає змогу припустити, що відображення внутрішнього «образу тіла» в глобальній мережі природних ауто-АТ ґрунтується на голографічному принципі [3]. Іншими словами, система ауто-АТ (Імункулус) формує свого роду голографічний образ молекулярних особливостей організму в будь-який момент часу [2].

А.Б. Полетаєв (1998) вважає, що активна матрична функція Імункулуса найбільш яскраво проявляється на етапах раннього онтогенезу (внутрішньоутробний розвиток). У цей період під впливом Імункулуса матері, тобто трансплацентарно переносяться ідіотипові та антиідіотипові АТ, відбувається програмування основних рис імунної системи дитини — феномен епігенетичного імунного імпринтингу [2]. Даний феномен описаний також Н. Lemke (2008), який доводить, що імпринтинг типовий для імунної системи, однак трансформація імунної системи в ранньому онтогенезі відбувається і під впливом сигналів із зовнішнього середовища [38]. Епігенетичний імунний імпринтинг позначає тривале запам'ятовування (на місяці, а іноді і роки життя) особливостей гуморального імунного статусу матері, але не батька.

Прямим підтвердженням такої можливості слугують експерименти Я. Вандербекен із співавторами [61], які свідчать, що вакцинація жінок тетанотоксином у третьому триместрі вагітності призводить до формування активного специфічного протиправцевого імунітету не тільки в жінки, але й у плода. При цьому народжена дитина вже з періоду новонародженості має імунітет проти збудника правця. Не виключено, що подібні підходи згодом зможуть знай-

ти широке застосування в акушерській та педіатричній практиці.

Під час гемохоріального типу плацентації материнська тканина захоплює і руйнує трофобласт, і хоріонічна поверхня безпосередньо контактує з материнською кров'ю [23, 60]. Між материнською і ембріональною циркуляцією є три шари:

- шар трофобласту;
- ембріональна сполучна тканина;
- ендотелій капіляру ембріона [39].

Ендерс (1965) [23] пропонує класифікацію гемохоріального типу плацентації відповідно до кількості шарів трофобласту: hemomonochorial (один шар трофобласту), hemodichorial (два шари трофобласту); hemotrichorial (три шари трофобласту). Hemomonochorial плацента знайдена в деяких мавп [53], гризунів [15, 16, 18, 19, 31, 49], а також у людини наприкінці вагітності [13]; hemodichorial плацента — у зайцеподібних [23] і людини на ранніх стадіях вагітності [15]; hemotrichorial плацента — у мишоподібних гризунів [23] і хом'якоподібних [48].

Порівнявши різні типи плацент, ми зробили висновок, що найпростіший імунологічний транспорт відбувається через hemomonochorial плаценту [37]. З п'яти класів антитіл (IgA, IgD, IgE, IgG і IgM) тільки IgG можуть передаватися від матері до плода через плаценту.

Існує чотири IgG підкласи: IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4 [37]. IgG являють собою гідрофільні молекули з молекулярною масою приблизно 150 кДа і не можуть транспортуватися через плаценту методом простої дифузії. Замість цього, їх переміщення через плацентарний бар'єр потребує активного транспорту та специфічного рецептора [21]. Цей рецептор має назву неонатальний рецептор Fc (FcRn) [56]. Неонатальний рецептор Fc (FcRn) розташований на синцитіотрофобласті та на ендотелії капілярів ембріона [6, 36]. Синцитіотрофобласт та ендотелій капілярів ембріона виконують функцію клітинного бар'єру, який регулює IgG транспорт через плаценту [58].

Синцитіотрофобласт є першим бар'єром, який зустрічається з материнськими IgG, що можуть зв'язатися з неонатальним рецептором Fc (FcRn) [26, 41]. Транспорт IgG через плаценту є активним, вибіркоким і внутрішньоклітинно зумовленим процесом транспорту, специфічно опосередкованим із неонатальним рецептором FcRn. У гризунів цей транспортний механізм має особливо важливе значення в процесі грудного вигодовування, так як FcRn

рецептори у гризунів експресуються тільки на епітеліальних клітинах кишечника новонароджених [18, 34]. Транспорт IgG у людей починається з внутрішньоутробного періоду через плаценту [20, 25, 36].

Ендотелій капілярів ембріона є другим плацентарний бар'єром, але його функція не дуже відома. FcRn рецептори визначаються в незначній кількості на ембріональних венах [21]. FcRn рецептори вже наявні на хоріоні людини протягом перших 12 тижнів вагітності.

Активний IgG транспорт через плаценту починається в I триместрі гестації та пропорційно збільшується до кінця вагітності. Гестаційний вік відображає загальний рівень IgG у пуповинній крові, що підтверджується лінійною кореляцією між цими параметрами. Приблизно в 32 тижня гестації рівень антитіл IgG у новонароджених становить 400 мг/дл, може досягати значень понад 1000 мг/дл при доношеній вагітності та часом перевищує материнський рівень [27, 54].

Відомо, що новонароджений отримує гуморальний імунітет через плаценту у вигляді материнських IgG. Цей транспорт найбільш інтенсивно відбувається в третьому триместрі вагітності [8]. Фетальний IgG починає зміщуватися з материнським у другому триместрі вагітності. У 8–10 тижнів гестації IgG вже визначається в низькій концентрації у ворсинках хоріону та починає збільшуватися в 13–18 тижнів гестації, коли плодовий рівень АТ становить близько 10% від материнського. Найбільше зростання загального рівня IgG спостерігається між 22 і 26-м тижнями гестації, коли плодова концентрація IgG становить 50% від материнської. Загальна концентрація фетального IgG збільшується протягом останнього триместру вагітності та, як правило, перевищує концентрацію IgG материнського на пізніх термінах вагітності [28, 29, 43].

Мета роботи — визначити рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG та IgM із пуповинної крові доношених і недоношених новонароджених порівняно з венозною кров'ю матерів методом імуноферментного аналізу.

Автори не ставили за мету аналіз отриманого рівня антитіл порівняно з клінічними даними і визначення їх імунореактивності.

Матеріали та методи дослідження

На базі Київського міського пологового будинку № 5 обстежено 19 жінок під час I періоду пологів та їх новонароджених шляхом

обстеження кордової крові. Обстеження проведено шляхом забору венозної крові в роділь і пуповинної крові у новонароджених у кількості по 7 мл. Згідно з терміном вагітності при пологах, роділь та їхніх дітей розподілено на 2 групи. До I групи (контрольну) віднесено 10 жінок і новонароджених у терміні пологів 37–40 тижнів гестації, до II групи — 9 жінок із передчасними пологамі в терміні від 28 до 36 тижнів та їхні новонароджені діти. Зразки сироватки пуповинної та материнської крові досліджено на рівень IgG та IgM антитіл проти Hsp60 людини методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Рівень IgG та IgM антитіл проти Hsp60 людини у сироватці визначено з використанням ІФА з модифікаціями [9]. Антиген, розведений у фосфатно-сольовому буфері (PBS 140 мМ NaCl, 50 мМ фосфатного буферу рН 7,2) у концентрації 10 мкг/мл, внесено (в об'ємі 100 мкл) у лунки полістирольної 96-лункової плати та інкубовано протягом ночі при 4°C для адсорбції білка на пластик. У контрольні лунки внесено розчин BSA (концентрація 10 мкг/мл) у PBS. Для видалення антигену, що не зв'язався, плати ретельно відмито розчином PBS з 0,1% твін-20 (PBS-T). Для попередження неспецифічного зв'язування білків сироватки крові з адсорбованим білком внесено по 100 мкл PBS-T та інкубовано 1 год. при 37°C. Після відмивання плат PBS-T розчин видалено, у лунки внесено сироватку вагітних або новонароджених у розведенні 1:100 (у 3 повторях). Плати інкубовано протягом 18 год. при 4°C. Після закінчення інкубації розчин видалено, плати відмито розчином PBS-T. Внесено вторинні антитіла кроля проти IgG та IgM людини, мічені пероксидазою хрому (фірми «Promega» та «Sigma»), та інкубовано протягом 1 год. при 37°C. Після відмивання плат у лунки внесено субстрат для пероксидази хрому АВТС у концентрації 0,5 мкг/мл в 50 мМ цитратного буфера, рН 5,0 з 0,05% концентрованим перекисом водню. Через 15 хв після інкубації плат при 37°C виміряно оптичну густину (довжина хвилі 405 нм) на приладі «Multiscan» («Titertek», Велика Британія).

Результати дослідження та їх обговорення

Антитіла проти Hsp60 людини класу IgG та IgM виявлялись у всіх обстежених вагітних і новонароджених дітей (за результатами ELISA).

У I групі (контрольній) у 5 із 10 дітей рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG був

Таблиця 1

Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у зразках сироватки материнської та пуповинної крові при доношеній вагітності

Термін гестації (тижні)	Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у материнській крові в одиницях оптичної густини	Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у пуповинній крові в одиницях оптичної густини
37	0,08	0,05
38	0,202	0,184
39	0,152	0,265
39	0,041	0,092
39	0,474	0,578
40	0,061	0,093
40	0,395	0,468
40	0,185	0,145
40	0,604	0,285
40	0,108	0,102

Таблиця 2

Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у зразках сироватки материнської та пуповинної крові при недоношеній вагітності

Термін гестації (тижні)	Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у материнській крові в одиницях оптичної густини	Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у пуповинній крові в одиницях оптичної густини
28	0,083	0,031
31	0,295	0,162
34	0,209	0,241
34	0,034	0,02
34	0,164	0,173
34	0,081	0,066
35	0,466	0,564
36	0,053	0,051
36	0,175	0,177

вищим, а у 4 – незначно нижчим, ніж у матерів. В одному випадку при термінових пологах відмічалася значна різниця між рівнями материнських і плодових антитіл (табл. 1, рис. 1).

У II групі з 9 дітей у 4 рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG був вищим за материнський рівень. У 2 дітей рівень антитіл був незначно нижчим за материнський. У дітей, які народилися в термін гестації 28 та 31 тиждень, рівень антитіл класу IgG був значно нижчим порівняно з материнським (табл. 2, рис. 2).

Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgM у 18 із 19 новонароджених дітей був у межах 0,05 до 0,07 одиниць оптичної густини і не перевищував материнські рівні. В однієї дитини в пуповинній крові рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgM був вищим, ніж у материнській (рис. 3).

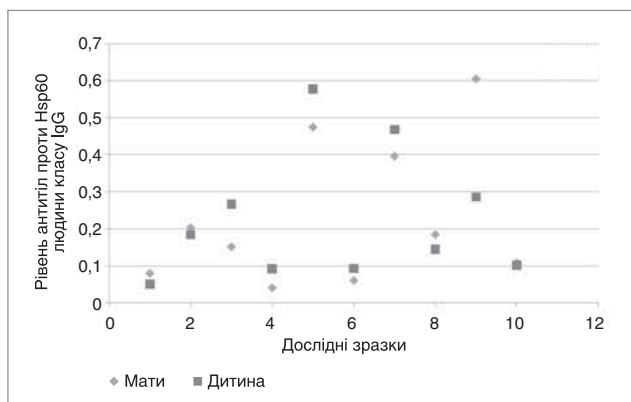


Рис. 1. Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у першій групі (контрольній)

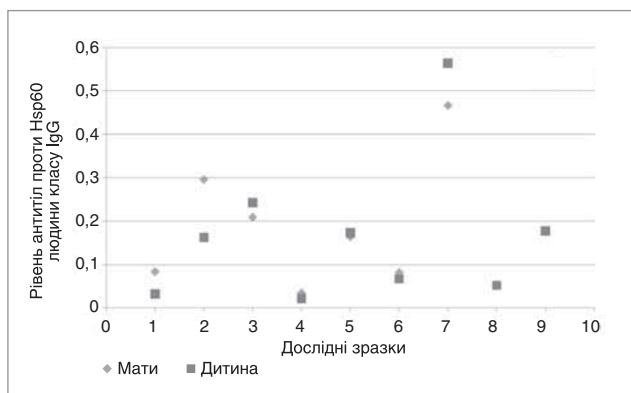


Рис. 2. Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у другій групі

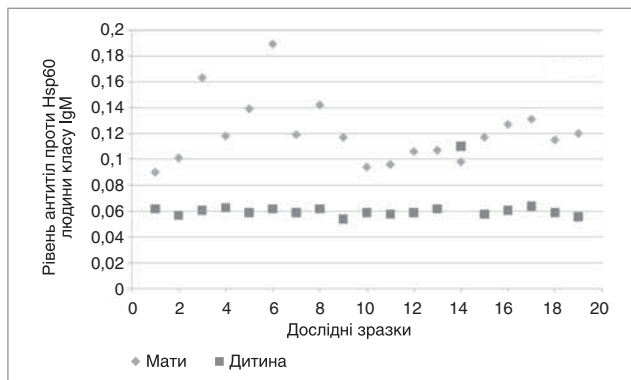


Рис. 3. Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgM у досліджуваних зразках

Висновки

Отримані нами результати підтверджують літературні дані про проходження через плаценту імуноглобулінів, зокрема IgG. Ми вважаємо, що, крім цього, мати передає плоду власний набір антигенів. Плід, своєю чергою, під дією материнських антигенів, у тому числі IgG, формує власний імунний статус Імункулус. Можна зробити висновок, що з підвищенням терміну гестації збільшується потік від матері до плода. Це пов'язано зі зменшенням товщини мембрани, яка з гемодихоріальної стає гемомонохоріальною, у результаті цього транспорт

IgG полегшується. З цього можна зробити висновок, що зрілість плода залежить не тільки від анатомо-функціонального стану плода, але й від кількості отриманих від матері антигенів і захисних механізмів організму плода до зустрічі з новим антигенним середовищем. Мати, умовно кажучи «імунізує», чи здійснює вакцинацію плода. З іншого боку, мати передає плоду антигени захворювань, наявні в її організмі, і дитина вже від народження запрограмована на певну кількість захворювань, таких як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія... Це не означає, що дитина, умовно кажучи, захворіє на цукровий діабет у перші роки життя, але схильність до продукції ауто-антитіл до цих антигенів присутня. На нашу думку, мати «експортує захворювання» плоду, і реалізація цього захворювання буде залежати від імунного статусу плода, який, своєю чергою, теж передається матір'ю, а також від способу життя та факторів зовнішнього середовища. Чим меншою кількістю хвороб перехворіла мати, тим менше негативу внутрішньоутробно

отримає плід, і в нього буде кращий імунологічний потенціал. Оскільки плід має власний Імункулус вже внутрішньоутробно, можна говорити про те, що материнський Імункулус, який передається плоду та взаємодіє з плодовим, є динамічною системою взаємодії двох систем, які можуть впливати одна на одну та формувати нові зв'язки в мережі.

Якщо говорити про імунологічний статус плода — Імункулус, то, на нашу думку, найважливішим вузлом усіх взаємодій у цій мережі є IgM. Отримані нами дані свідчать, що рівень IgM майже в усіх новонароджених дітей є на певному фоновому рівні («базовий рівень»). На нашу думку, новонароджена дитина використовує IgM-ауто-АТ для пошуку антигенів і швидшого представлення та розпізнавання їх імунною системою. Ці IgM-ауто-АТ використовуються плодом як «пошукові собаки», для швидкого знаходження та знешкодження патологічних елементів. До кінця роль IgM у формуванні вродженого імунітету невідома і потребує подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пальцев М.А. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии / М.А. Пальцев, А.Б. Полетаев, С.В. Сучков; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава // Вестник Российской АМН. — 2010. — № 8.
2. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология / А.Б. Полетаев. — Москва: МИА, 2008. — 208 с.
3. Полетаев А.Б. Иммунологический гомункулус (иммункулус) в норме и патологии / А.Б. Полетаев // Биохимия. — 2002. — Вып. 67 (5). — С. 721—731.
4. Полетаев А.Б. Новые подходы в раннем выявлении патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к превентивной медицине): метод. рук-во для врачей / А.Б. Полетаев. — 2-е изд. — Москва: МИЦ Иммукулус, 2011. — 64 с.
5. Полетаев А.Б. Очерки клинической иммунологии / А.Б. Полетаев. — Москва: МИА, 2006.
6. An IgG Transporting Fc Receptor Expressed / N.E. Simister, C.M. Story, H.L. Chen, J.S. Hunt / J. Borghesi [et al.] Syncytiotrophoblast of Human Placenta // European Journal of Immunology. — 1996. — Vol. 26. — P. 1527—1531. — <http://dx.doi.org/10.1002/eji.1830260718>.
7. Analysis of the natural human IgG antibody repertoire: life-long stability of reactivities towards self antigens contrasts with age-dependent diversification of reactivities against bacterial antigens / S. Lacroix-Desmazes, L. Mouthon, A. Coutinho, M.D. Kazatchkine // Eur. J. Immunol. — 1995. — Vol. 25 (9). — 2598604.10.1002/eji.1830250929.
8. Audus K.L. Controlling Drug Delivery across the Placenta / K.L. Audus // European Journal of Pharmaceutical Sciences. — 1999. — Vol. 8. — P. 161—165. — [http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987\(99\)00031-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987(99)00031-7).
9. Avrames S. Monoclonal IgG and autoantibodies obtained after polyclonal activation, show reactivities similar to those of polyclonal natural autoantibodies / S. Avrames, T. Termynck // Mol. Immunol. — 1993. — Vol. 30. — P. 119—127.
10. B cells expressing a natural polyreactive autoantibody have a distinct phenotype and are overrepresented in immunoglobulin heavy chain transgenic mice / Q. Tian, M. Beardall, Y. Xu [et al.] // J. Immunol. — 2006. — Vol. 177 (4). — P. 2412-22.10.4049/jimmunol.177.4.2412.
11. Barabasi A.L. How Everything is Connected to Everything Else and What it Means for Business / A.L. Barabasi // Science and Everyday Life, Perseus Publishing. — 2003.
12. Borges J.C. Protein folding assisted by chaperones / J.C. Borges, C.H. Ramos // Protein Pept. Lett. — 2005. — Vol. 12. — P. 257—261.
13. Boyd J.D. The Human Placenta / J.D. Boyd, W.J. Hamilton. — Cambridge: Heffer & Sons, 1970.
14. Chlamydia trachomatis infection and anti-Hsp60 immunity: the two sides of the coin / F. Cappello, E. Macario, V. Di Felice [et al.] // Plos Pathogens. — 2009. — Vol. 5, № 8. — P. 1—9.
15. Chorioallantoic and Yolk Sac Placentation in the Plains Viscacha (Lagostomus maximus): A Caviomorph Rodent with Natural Polyovulation / M.A. Flamini, E.L. Portiansky, P.O. Favaron [et al.] // Placenta. — 2011. — Vol. 32. — P. 963—968. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2011.09.002>.
16. Chorioallantoic Placentation in Galea spixii (Rodentia, Caviomorpha, Caviidae) / M.F. Oliveira, A. Mess, C.E. Ambrosio [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. — 2008. — Vol. 6. — P. 39. — <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-6-39>.
17. Colostrum of Healthy Mothers Contains Broad Spectrum of Secretory IgA Autoantibodies / J. Pribylova, K. Krausova, I. Kocourkova [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 32. — P. 1372—1380.
18. Development of the Inverted Visceral Yolk Sac in Three Species of Caviids (Rodentia, Caviomorpha, Caviidae) / M.A. Miglino,

- A.L.R. Francioli, M.F. Oliveira [et al.] // *Placenta*. — 2008. — Vol. 29. — P. 748—752.
19. Development of Yolk Sac Inversion in *Galea spixii* and *Cavia porcellus* (Rodentia, Caviidae) / M.F. Oliveira, A.M. Vale, P.O. Favaron [et al.] // *Placenta*. — 2012. — Vol. 33. — P. 878—881. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2012.06.019>.
 20. Distribution of the IgG Fc Receptor, FcRn, in the Human Fetal Intestine / U. Shah, B.L. Dickinson, R.S. Blumberg [et al.] // *Pediatric Research*. — 2003. — Vol. 53. — P. 295—301. — <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200302000-00015>.
 21. Dynamics of Immunoglobulins at the Feto-Maternal Interface / F. Saji, Y. Samejima, S. Kamiura, M. Koyama // *Reviews of Reproduction*. — 1999. — Vol. 4. — P. 81—89. <http://dx.doi.org/10.1530/ror.0.0040081>.
 22. Effects of ageing and gender on naturally acquired antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides and virulence-associated proteins / B. Simell, M. Lahdenkari, A. Reunanen [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2008. — Vol. 15 (9). — P. 1391—7. <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00110-08>.
 23. Enders A.C. A Comparative Study of the Fine Structure in Several Hemochorial Placentas / A.C. Enders // *American Journal of Anatomy*. — 1965. — Vol. 118. — P. 29—67. — <http://dx.doi.org/10.1002/aja.1001160103>.
 24. Evolution of Maternofetal Transport of Immunoglobulins during Human Pregnancy / A. Malek, R. Sager, P. Kuhn [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 1996. — Vol. 36. — P. 248—255. — <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.1996.tb00172.x>.
 25. Expression of the neonatal Fc Receptor, FcRn, on Human Intestinal Epithelial Cells // E.J. Israel, S. Taylor, Z. Wu [et al.] // *Immunology*. — 1997. — Vol. 92. — P. 69—74. — <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2567.1997.00326.x>.
 26. FcRN: the Neonatal Fc Receptor Comes of / D. Roopenian, S. Akilesh // *Nature Reviews Immunology*. — 2007. — Vol. 7. — P. 715—725. — <http://dx.doi.org/10.1038/nri2155>.
 27. Fujimura M.D. Serum Levels of Immunoglobulin G Subclasses in Normal and Nephrotic Children. Ph.D. Dissertation / M.D. Fujimura. — Sao Paulo: Universidade de Sao Paulo, 1991.
 28. Gitlin D. Development of the γ G, γ A, γ M, β IC/ β IA, C'I Esterase Inhibitor, Ceruloplasmin, Transferrin, Hemopexin, Haptoglobin, Fibrinogen, Plasminogen, α 1-Antitrypsin, Orosomucoid, β -Lipoprotein, α 2- Macroglobulin and Prealbumin in the Human Conceptus / D. Gitlin, A. Biasucci // *The Journal of Clinical Investigation*. — 1969. — Vol. 48. — P. 1433—1446. — <http://dx.doi.org/10.1172/JCI106109>.
 29. Gitlin D. Serum Alpha-Fetoprotein, Albumin and Gamma-Globulin in the Human Conceptus / D. Gitlin, M. Boesman // *The Journal of Clinical Investigation*. — 1966. — Vol. 45. — P. 1826—1838. — <http://dx.doi.org/10.1172/JCI105486>.
 30. Griffin D.O. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70- / D.O. Griffin, N.E. Holodick, T.L. Rothstein // *J. Exp. Med.* — 2011. — Vol. 208 (1). — P. 67—80. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20101499>.
 31. Growth and Development of the Placenta in the Capybara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) / C. Kanashiro, T.C. Santos, M.A. Miglino [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2009. — Vol. 7 (57). — <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-7-57>
 32. Identification methods and characteristics of antibodies for HSP60 in pregnant women / M.V. Makarenko, D.O. Govsiev, R.M. Vorona [et al.] // *IJPT*. — 2016. — June, Vol. 8 (Issue No.2). — P. 14666—14673.
 33. IgG autoantibody activity in normal mouse serum is controlled by IgM / M. Adib, J. Ragimbeau, S. Avrameas, T. Ternynck // *J. Immunol.* — 1990. — Vol. 145 (11). — P. 3807—3813.
 34. Immune and Non-Immune Functions of the (Not So) Neonatal Fc Receptor / K. Baker, S.W. Qiao, T. Kuo [et al.] // *FcRn. Seminars in Immunopathology*. — 2009. — Vol. 31. — P. 223—236. — <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-009-0160-9>.
 35. Increased production of autoantibodies and specific antibodies in response to influenza virus vaccination in physically active older individuals / A.L. Bachi, V.M. Suguri, L.R. Ramos [et al.] // *Results Immunol.* — 2013. — Vol. 3. — P. 10-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rnim.2013.01.001>.
 36. Isolation from Human Placenta of the IgG Transporter, FcRn and Localization to the Syncytiotrophoblast / J.L. Leach, D.D. Sedmak, J.M. Osborne [et al.] // *The Journal of Immunology*. — 1996. — Vol. 157. — P. 3317—3322.
 37. Kane S.V. Placental Transport of Immunoglobulins: A Clinical Review for Gastroenterologists Who Prescribe Therapeutic Monoclonal Antibody Estrogens during Conception and Pregnancy / S.V. Kane, L.A. Acquah // *American Journal of Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 104. — P. 228—233. — <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.71>.
 38. Leiser R. Placental Structure: In a Comparative Aspect / R. Leiser, P. Kaufmann // *Experimental and Clinical Endocrinology*. — 1994. — Vol. 102. — P. 122—134. — <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1211275>.
 39. Lemke H. Benefits and burden of the maternally-mediated immunological imprinting / H. Lemke, I. Tanasa // *Autoimmunity Reviews*. — 2009. — Vol. 8. — P. 394—399.
 40. Lipopolysaccharide-free heat shock protein 60 activates T cells / A. Osterloh, Meier-F. Stiegen, A. Veit [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 47906—47911.
 41. Malek A. Ex Vivo Human Placenta Models: Transport of Immunoglobulin G and Its Subclasses / A. Malek // *Vaccine*. — 2003. — Vol. 21. — P. 3362—3364. — [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00333-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00333-5).
 42. Martin F. Positive selection from newly formed to marginal zone B cells depends on the rate of clonal proliferation, CD19, and btk. / F. Martin, J.F. Kearney // *Immunity*. — 2000. — Vol. 12 (1). — P. 39—49. [http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80157-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80157-0).
 43. Matzinger. The danger model: a renewed sense of self / Matzinger // *Science*. — 2002. — Vol. 296. — P. 301—305.
 44. Natural anti-carbohydrate IgM in mice: dependence on age and strain / S.D. Love, W. Lee, Y.C. Nakamura [et al.] // *J. Immunol. Methods*. — 2000. — Vol. 246 (1). — P. 61-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-1759\(00\)00296-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-1759(00)00296-9).
 45. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease / E.P. Nagele, M. Han, N.K. Acharya [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8 (4). — P. e60726. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060726>. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2008.05.007>.
 46. Nicoletti C. Repertoire diversity of antibody response to bacterial antigens in aged mice. III. Phosphorylcholine antibody from young and aged mice differ in structure and protective activity against infection with *Streptococcus pneumoniae* / C. Nicoletti, X. Yang, J. Cerny // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 150 (2). — P. 543—549.
 47. Organization of the autoantibody repertoire in healthy newborns and adults revealed by system level informatics of antigen microarray data / A. Madi, I. Hecht, Sh. Bransburg-Zabarya [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2009. — Vol. 106, № 34. — P. 14484—14489.
 48. Placentation in Sigmodontinae: A Rodent Taxon Native to South America / P.O. Favaron, A.M. Carter, C.E. Ambrosio [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2011. — Vol. 9 (55). — <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-9-55>.
 49. Placentation in the Paca (*Agouti paca L*) / M. Bonatelli, A.M. Carter, M.C. Lima, M.A. Miglino // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2005. — Vol. 3 (9). — <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-3-9>.
 50. Poletaev A. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus) / A. Poletaev, L. Osipenko // *Autoimmunity Review*. — 2003. — Vol. 2 (5). — P. 264—271.
 51. Positive selection of natural autoreactive B cells / K. Hayakawa, M. Asano, S.A. Shinton [et al.] // *Science*. —

1999. — Vol. 285 (5424). — P. 113—6.10.1126/science.285.5424.113.
52. Production of immunoglobulin isotypes by Ly-1+ B cells in viable motheaten and normal mice / C.L. Sidman, L.D. Shultz, R.R. Hardy [et al.] // Science. — 1986. — Jun. 13; Vol. 232 (4756). — P. 1423.
53. Ramsey E.M. The Placenta-Human and Animal / E.M. Ramsey. — New York: Praeger Publishers, CBS Educational and Professional Publishing, 1982.
54. Schelonka R.L. Neonatal Immunology. Seminars in Perinatology / R.L. Schelonka, A.F. Infante. — 1998. — Vol. 22. — P. 2—14. — [http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(98\)80003-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(98)80003-7).
55. Solvason N. An embryonic source of Ly1 but not conventional B cells / N. Solvason, A. Lehuen, J.F. Kearney // Int. Immunol. — 1991. — Jun.; Vol. 3 (6). — P. 543—550.
56. Story C.M. A Major Histocompatibility Class I-Like Fc Receptor Cloned from Human Placenta: Possible Role in Transfer of Immunoglobulin G from Mother to Fetus / C.M. Story, J.E. Mikulska, N.E. Simister // The Journal of Experimental Medicine. — 1994. — Vol. 180. — P. 2377—2381. — <http://dx.doi.org/10.1084/jem.180.6.2377>.
57. Studies on natural antibodies and autoantibodies / S. Avrameas, G. Dighiero, P. Lymberi [et al.] // Ann. Immunol. (Paris). — 1983. — Vol. D134 (1). — P. 103—113.
58. Takizawa T. A Novel Fc-γR-Defined, IgG-Containing Organelle in Placental Endothelium / T. Takizawa, C.L. Anderson, J.M. Robinson // Journal of Immunology. — 2005. — Vol. 175. — P. 2331—2339. — <http://dx.doi.org/10.4049/jimm.175.4.2331>.
59. The natural autoantibody repertoire in newborns and adults: A current overview. Chapter 15 / A. Madi, Sh.Bransburg-Zabary, D.Y. Kenett [et al.] // Naturally Occurring Antibodies (NAbs) / Ed. by H.U.Lutz. Landes Biosci. & Springer Sci.+Business Media Publ. — 2012. — P. 198—212.
60. Trundley A. Human Uterine Leukocytes and Pregnancy / A. Trundley, A. Moffett // Tissue Antigens. — 2004. — Vol. 63. — P. 1—12. — <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2004.00170.x>.
61. Vanderbeeken Y., Sarfati M., Bose R. // Am. J. Reproduction Immunol. Microbiol. — 1985. — Vol. 8 (2). — P. 39—42.
62. Zaichik A.Sh. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease / A.Sh. Zaichik, L.P. Churilov, V.J. Utekhin // Pathophysiology. — 2008. — Vol. 15 (3). — P. 191—207.

Сведения об авторах:

Макаренко Михаил Василевич — гл. врач Киевского городского родильного дома №5. Адрес: г. Киев, пр. Лобановского, 2.
Говсеев Дмитрий Александрович — зам. гл. врача Киевского городского родильного дома №5. Адрес: г. Киев, пр. Лобановского, 2.
Берестовой Владислав Олегович — Киевский городской родильный дом №5. Адрес: г. Киев, пр. Лобановского, 2.
Сокол Инна Викторовна — Киевский городской родильный дом №5. Адрес: г. Киев, пр. Лобановского, 2.
Ворона Роман Николаевич — Киевский городской родильный дом №5. Адрес: г. Киев, пр. Лобановского, 2.

Статья поступила в редакцию 23.02.2017 г.

НОВОСТИ

Ожирение во время беременности повышает риск ДЦП у будущего ребенка во время беременности повышает риск ДЦП у будущего ребенка

Известно, что ожирение у будущей матери связано с рядом негативных последствий для детей. Новое исследование, проведенное в Университете Мичигана, показало: одним из таких последствий является детский церебральный паралич (ДЦП).

Количество случаев ДЦП среди детей, родившихся в срок, возросло за последние годы, пишет The Daily Mail.

Ученые проанализировали данные более 1,4 миллиона детей, родившихся в Швеции в 1997–2011 годах. У 3029 участников выявили ДЦП. Специалисты

обнаружили тесную связь между ожирением во время беременности и ДЦП у детей, родившихся с нормальным весом. У недоношенных детей той же корреляции исследователи не нашли.

Кстати, ранее ученые из Центрального южного университета установили: ожирение матери увеличивает риск аутизма у ребенка. Специалисты проанализировали данные исследований, в которых приняли участие в общей сложности 200000 человек. Исследователи выяснили: у женщин, страдавших ожирением, риск рождения ребенка с аутизмом был повышен на 47%.

Источник: med-expert.com.ua