

Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності

Д. Є. Барковський

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – вивчити особливості цитокінового профілю жінки в динаміці вагітності, що ускладнилася розвитком загрози її переривання в 1 триместрі.

Матеріали та методи. За результатами перебігу вагітності та пологів 294 першовагітних відібрали 72 жінки, в яких вагітність ускладнилася загрозою переривання в 1 триместрі. Контрольна група – 48 соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Імуноферментним методом, використовуючи фотометр «Digi Scan-400» (Австрія), в сироватці крові вагітних клінічних груп у першому (10–14 тижнів), другому (23–26 тижнів) і третьому (32–35 тижнів) триместрах визначили концентрацію цитокінів: інтерлейкіна-1 β (IL-1 β), інтерлейкіна-2 (IL-2), інтерлейкіна-4 (IL-4), інтерлейкіна-10 (IL-10), γ -інтерферона (IFN γ), фактора некрозу пухлини- α (TNF α).

Результати. У жінок із загрозою переривання вагітності в 1 триместрі виявили характерні зміни цитокінового профілю, які можна поділити на 2 групи: перша – зміни, що пов'язані з функціональною активністю Th1 (знижений рівень IL-1 β у першому триместрі; підвищений рівень TNF α в першому триместрі; знижений рівень TNF α у другому триместрі); друга група – зміни, що пов'язані з функціональною активністю Th2 (підвищений рівень IL-4 і IL-10 у другому триместрі вагітності).

Висновки. У динаміці вагітності, що ускладнена загрозою переривання в першому триместрі, відбуваються зміни цитокінового профілю: активація Т-хелперів 1 типу в першому триместрі з пригніченням їхньої функції у другому триместрі на тлі підвищеної продукції протизапальних цитокінів Т-хелперів 2 типу. У 3 триместрі спостерігали зниження продукції про-/протизапальних цитокінів на тлі підвищеної макрофагальної активності зі збільшенням рівня TNF α в сироватці крові жінок, в яких перебіг вагітності ускладнився загрозою переривання в 1 триместрі.

Ключові слова: вагітність, аборт, імунна система, цитокіни.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 373–376

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169191

E-mail: dmitro.barkovsky@gmail.com

Изменения Т-хелпер ассоциированных цитокинов при угрозе невынашивания беременности

Д. Е. Барковский

Цель работы – изучить особенности цитокинового профиля женщины в динамике беременности, которая осложнилась развитием угрозы ее прерывания в 1 триместре.

Материалы и методы. По результатам анализа течения беременности и родов у 294 первобеременных отобраны 72 женщины, беременность которых осложнилась угрозой прерывания в первом триместре. Контрольная группа – 48 соматически здоровых беременных с физиологическим течением беременности. Имуноферментным методом с использованием фотометра «Digi Scan-400» (Австрия) в сыворотке крови беременных клинических групп в первом (10–14 недель), втором (23–26 недель) и третьем (32–35 недель) триместрах определили концентрацию цитокинов: интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10), γ -интерферона (IFN γ), фактора некроза опухоли- α (TNF α).

Результаты. У женщин с угрозой прерывания беременности в 1 триместре установлены характерные изменения цитокинового профиля, которые можно разделить на 2 группы: первая – изменения, связанные с функциональной активностью Th1 (сниженный уровень IL-1 β в первом триместре; повышенный уровень TNF α в первом триместре; сниженный уровень TNF α во втором триместре); вторая группа – изменения, связанные с функциональной активностью Th2 (повышенный уровень IL-4 и IL-10 во втором триместре беременности).

Выводы. В динамике беременности, осложненной угрозой прерывания в 1 триместре, изменяется характер цитокинового профиля в виде активации Т-хелперов 1 типа в первом триместре с последующим угнетением их функции во втором триместре на фоне повышения продукции противоспалительных цитокинов Т-хелперов 2 типа. В 3 триместре происходит снижение продукции про-/противоспалительных цитокинов на фоне повышенной макрофагальной активности с увеличением уровня TNF α в сыворотке крови женщин, у которых течение беременности осложнилось угрозой прерывания в 1 триместре.

Ключевые слова: беременность, аборт, иммунная система, цитокины.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 373–376

Changes in T-helper associated cytokines and the risk of miscarriage

D. Ye. Barkovsky

Objective: to study the cytokine profile features of women in the dynamics of pregnancy complicated by threatened miscarriage during the first trimester.

Materials and methods. The analysis of pregnancy and childbirth course of 294 primigravida women was carried out and 72 women whose pregnancy was complicated by threatened miscarriage during the first trimester were enrolled. The control group included 48 somatically healthy pregnant women with a physiological course of pregnancy. Serum cytokines concentrations (interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), γ -interferon (IFN γ), tumor necrosis factor- α (TNF α)) were determined by ELISA using a photometer "Digi Scan-400" (Austria) in the clinical groups of pregnant woman during the first (10–14 weeks), second (23–26 weeks) and third trimesters (32–35 weeks).

Key words: pregnancy, spontaneous abortion, immune system, cytokines.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 373–376

Results. In women with threatened miscarriage during the first trimester, characteristic changes in the cytokine profile were revealed, which can be divided into 2 groups: the 1st group – changes associated with the functional activity of T-helper type 1 (Th1) (decreased IL-1 β and increased TNF α levels during the first trimester; decreased level of TNF α during the second trimester); the 2nd group – changes associated with functional activity of T-helper type 2 (Th2) (increased levels of IL-4 and IL-10 during the second trimester of pregnancy).

Conclusions. The dynamics of pregnancy complicated by threatened miscarriage during the first trimester involve changes in the character of cytokine profile represented by Th1 cells activation during the first trimester followed by their function depression during the second trimester on the background of increasing production of anti-inflammatory cytokines by Th2 cells. During the third trimester, inflammatory and anti-inflammatory cytokines production is decreased on the background of increased macrophage activity with elevated TNF α level in the blood serum of women whose pregnancy was complicated by threatened miscarriage during the first trimester.

Загроза переривання вагітності може виникати, починаючи з ранніх термінів, і супроводжується репродуктивними втратами протягом усієї вагітності [1–4]. Одним з основних факторів невиношування вагітності низка авторів вважають імунологічний механізм, котрий під впливом екзо- та/або ендогенних факторів може реалізовуватися у зміни імунологічної толерантності та реактивності у відповідь на вплив антигенів плода батьківського походження [5–9]. Цей патогенетичний механізм супроводжується каскадом імунологічних реакцій, медіаторами яких є цитокини, а зміни їхньої концентрації дають змогу судити про силу та напрям імунної відповіді на стимуляцію організму матері плодовими антигенами [10–13].

Мета роботи

Вивчити особливості цитокинового профілю жінки в динаміці вагітності, яка ускладнилася розвитком загрози її переривання в 1 триместрі.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили динамічне спостереження за перебігом вагітності, пологів і післяпологового періоду у 294 першовагітних, починаючи від ранніх строків гестації (7–8 тижнів). Додаткові критерії залучення: згода пацієнтки на консультативне спостереження та обстеження в умовах акушерської клініки; відсутність ознак TORCH-інфекції та екстрагенітальних захворювань у стадії суб/декомпенсації; рандомізація за віком і соціальним станом.

Клінічне обстеження та лікування вагітних відповідало положенням чинних наказів МОЗ України щодо обстеження вагітних в умовах жіночої консультації та акушерського стаціонара, а також алгоритмам та обсягу терапії акушерських ускладнень.

Для досягнення мети за результатами перебігу вагітності та пологів 294 вагітних відібрали 72 жінки, вагітність яких ускладнилася загрозою переривання в 1 триместрі.

Контрольна група – 48 соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Вагітним виконали загальноприйняте акушерське клінічне та параклінічне обстеження для функціонального оцінювання стану фетоплацентарного комплексу (ФПК): ультразвукове дослідження (у 1 триместрі, у 18–19, 23–26 та 33–35 тижнів) із доплерографією; кардіотокографію з тестами функціональної діагностики (біомонітор «ВМТ-9141», ФРН); визначення біофізичного профілю плода.

Імуноферментним методом, використовуючи фотометр «Digi Scan-400» (Австрія), в сироватці крові вагітних клінічних груп у першому (10–14 тижнів), другому (23–26 тижнів) і третьому (32–35 тижнів) триместрах визначили концентрацію цитокинів: інтерлейкіна-1 β (IL-1 β), інтерлейкіна-2 (IL-2), інтерлейкіна-4 (IL-4), інтерлейкіна-10 (IL-10), γ -інтерферона (IFN γ), фактора некрозу пухлини- α (TNF α).

Статистичний аналіз виконали, використовуючи програму Statistica for Windows 13» (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), з оцінюванням вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критерієм Стьюдента (t); вірогідність відмінностей якісних показників – за критерієм χ^2 -критерієм Пірсона (Yates correction), точним критерієм Фішера.

Результати

Аналіз стану нейроімунноендокринної системи вагітної з наявністю загрози переривання вагітності в 1 триместрі показав: рівень IL-1 β , що знижений до 28 тижня гестації порівняно з фізіологічним перебігом вагітності, нормалізується у 3 триместрі вагітності (табл. 1). Концентрація IL-2 характеризується максимальними значеннями в 1 триместрі (18,54 \pm 0,70 пг/мл, $p < 0,001$), знижується у 2 триместрі, і ця тенденція зберігається до кінця періоду гестації (17,29 \pm 0,55 пг/мл ($p < 0,05$) і 16,19 \pm 0,56 пг/мл ($p < 0,001$) відповідно).

Рівень IL-4 досягає максимальних значень у другому триместрі (0,84 \pm 0,07 пг/мл, $p < 0,01$) за відсутності різниці від контролю в першому та третьому триместрах.

Концентрація IL-10 також перевищує контроль у другому триместрі вагітності (9,74 \pm 0,90 пг/мл, $p < 0,05$), знижуючись у третьому триместрі (7,71 \pm 0,40 пг/мл, $p < 0,05$).

Рівень TNF α , що підвищений у ранні терміни вагітності до 12,01 \pm 0,89 пг/мл ($p < 0,05$), знижується у 2 триместрі (9,31 \pm 0,57 пг/мл, $p < 0,001$) і нормалізується в пізні терміни гестації порівняно з фізіологічним перебігом вагітності. У 3 триместрі виявили зниження концентрації IFN γ до 11,58 \pm 0,60 пг/мл ($p < 0,001$) за відсутності відмінностей у попередні терміни вагітності (табл. 1).

Обговорення

Аналіз результатів цитокинового профілю в жінок із загрозою переривання вагітності в 1 триместрі свідчить, що характерним для цієї клінічної групи є знижений рівень IL-1 β у першому триместрі гестації порівняно з

фізіологічним перебігом вагітності. Надалі ця залежність зберігається і, можливо, зумовлена патологічними змінами в імунній системі жінки у зв'язку з виникненням симптомів переривання вагітності вже в 1 триместрі, що призводять до порушення материнсько-фетальних бар'єрів у плаценті, що формується.

Інтерес викликає факт підвищення рівня IL-4 в основній групі у другому триместрі гестації за відсутності різниці його концентрації з контролем у першому та третьому триместрах. Це вказує на активацію Т-хелперів 2 типу (Th2), що супроводжується посиленням синтезу IL-4. У дослідженні встановили зниження вироблення TNF α у 2 триместрі, що поєднувалося з підвищеними значеннями IL-4 у цій же групі в названі терміни гестації.

Про можливий регуляторний (антагоністичний) вплив IL-4 на продукцію IL-1 β говорити складно [14]. Але відсутність у групі аналізу значень IL-1 β , що перевищують показники контрольної групи, може свідчити про протективний ефект активації Th2 в обстежених вагітних.

Відсутність коливань рівня IFN γ протягом першого і другого триместрів і навіть зменшення концентрації у третьому триместрі нижче, ніж показники контрольної групи у жінок із загрозою переривання вагітності в 1 триместрі можна трактувати як адекватну активацію Th2 після зникнення клінічних проявів загрози переривання вагітності в ранні строки гестації.

Високої концентрації IL-4 у другому триместрі відповідає підвищений рівень IL-10 у ці ж гестаційні терміни. Позначення IL-10 як «супресорного фактора» свідчить про його основну біологічну дію, а продукція здійснюється Th2 [15]. Отже, в жінок аналізованої групи 2 триместр гестації характеризується активацією Th2, що супроводжується посиленням продукції IL-4 і IL-10.

Жінки з симптомами загрози переривання в першому триместрі після підвищення концентрації IL-10 у другому триместрі мали його знижений рівень у третьому триместрі вагітності, що може свідчити про виснаження функціональної активності Th2. Поряд з цим відбувається пригнічення функції Т-хелперів 1 типу (Th1), що підтверджується одночасним зниженням концентрації IL-2, IFN γ при відповідних контролю значеннях IL-1 β , IL-4, TNF α .

Ще одна характерна особливість цитокінового профілю аналізованої групи – зміна концентрації TNF α протягом вагітності (збільшення в першому триместрі, зменшення у другому, відповідність концентрації при фізіологічній вагітності у третьому триместрі).

Під час аналізу рівня IL-2 у першому, другому триместрах у пацієнок із загрозою переривання в ранні терміни визначили підвищені його значення в першому триместрі та знижені у другому. У пізні терміни гестації спостерігали зниження вмісту IL-2 у вагітних із загрозою переривання в ранні терміни.

Отже, в жінок із загрозою переривання вагітності в першому триместрі виявили характерні зміни цитокінового профілю, котрі можна поділити на 2 групи:

1 група – зміни, що пов'язані з функціональною активністю Th1 (знижений рівень IL-1 β у першому триместрі; підвищений рівень TNF α в першому триместрі; знижений рівень TNF α у другому триместрі);

2 група – зміни, пов'язані з функціональною активністю Th2 (підвищений рівень IL-4 і IL-10 у другому триместрі вагітності).

Таблиця 1. Цитокіновий профіль жінки в динаміці вагітності, що ускладнена загрозою переривання в 1 триместрі

Показники, одиниці вимірювання	Триместр	Фізіологічний перебіг вагітності	Загроза переривання в 1 триместрі
IL-1 β , пг/мл	1	7,79 \pm 0,45	5,21 \pm 0,16†
	2	5,45 \pm 0,35	4,38 \pm 0,14#
	3	4,87 \pm 0,26	5,13 \pm 0,19
IL-2, пг/мл	1	14,20 \pm 0,64	18,54 \pm 0,7†
	2	21,11 \pm 1,36	17,29 \pm 0,55*
	3	21,66 \pm 1,21	16,19 \pm 0,56†
IL-4, пг/мл	1	0,80 \pm 0,12	0,88 \pm 0,08
	2	0,57 \pm 0,04	0,84 \pm 0,07#
	3	1,09 \pm 0,16	0,79 \pm 0,06
IL-10, пг/мл	1	7,50 \pm 0,53	7,53 \pm 0,46
	2	6,89 \pm 0,55	9,74 \pm 0,9*
	3	10,77 \pm 1,13	7,71 \pm 0,4*
IFN γ , пг/мл	1	10,96 \pm 0,98	11,99 \pm 0,62
	2	9,92 \pm 0,75	10,06 \pm 0,44
	3	16,98 \pm 1,24	11,58 \pm 0,6†
TNF α , пг/мл	1	9,23 \pm 0,73	12,01 \pm 0,89*
	2	17,33 \pm 1,43	9,31 \pm 0,57†
	3	10,37 \pm 0,77	11,18 \pm 0,74

*: p < 0,05; #: p < 0,01; †: p < 0,001.

Висновки

1. У динаміці вагітності, що ускладнена загрозою переривання в першому триместрі, змінюється характер цитокінового профілю: активація Т-хелперів 1 типу в першому триместрі, пригнічення їхньої функції у другому триместрі на тлі підвищення продукції протизапальних цитокінів Т-хелперів 2 типу.

2. У 3 триместрі відбувається зниження продукції про-/протизапальних цитокінів на тлі підвищеної макрофагальної активності зі збільшенням рівня TNF α в сироватці крові жінок, вагітність яких ускладнилася загрозою переривання в 1 триместрі.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні впливу стану нейроендокринної функції жінки в динаміці вагітності, що ускладнена загрозою переривання в 1 триместрі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 29.11.2018

Після доопрацювання / Revised: 31.01.2019

Прийнято до друку / Accepted: 14.02.2019

Відомості про автора:

Барковский Д. Е., д-р мед. наук, доцент, професор каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Барковский Д. Е., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Barkovskyi D. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Батрак Н. В., Малышкина А. И., Крошкина Н. В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014. №12. С. 10–14.
- [2] Аганезов С. С., Аганезова Н. В. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины. *Акушерство и гинекология*. 2015. №4. С. 62–68.
- [3] Assessment of DHA on reducing early preterm birth: the ADORE randomized controlled trial protocol / S. E. Carlson et al. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 62.
- [4] World Health Organisation. Preterm birth: Key facts, 2018. URL.: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- [5] Імуно-генетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання: методичні рекомендації / І. І. Воробйова та ін. Київ, 2016. 30 с.
- [6] Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю. Э. Доброхотова и др. *Акушерство и гинекология*. 2016. №7. С. 5–10.
- [7] HLA-G promotes myeloid-derived suppressor cell accumulation and suppressive activity during human pregnancy through engagement of the receptor ILT4/ N. Köstlin et al. *Eur J Immunol*. 2017. Vol. 47. Issue 2. P. 374.
- [8] Soluble human leukocyte antigen G5 polarizes differentiation of macrophages toward a decidual macrophage-like phenotype / C. L. Lee et al. *Hum Reprod*. 2015. Vol. 30. Issue 10. P. 2263.
- [9] Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков / О. П. Лебедева и др. *Акушерство и гинекология*. 2015. №2. С. 39–43.
- [10] Хачатрян Н. А., Кречетова Л. В., Тетруашвили Н. К. Аллоиммунные механизмы привычного выкидыша. *Акушерство и гинекология*. 2014. №5. С. 3–8.
- [11] Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности / Л. В. Чернобай и др. *Міжнародний медичний журнал*. 2016. №2. С. 38–43.
- [12] Chatterjee P., Chiasson V., Bounds K. R., Mitchell B. M. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Front. Immunol*. 2014. Vol. 5. P. 253.
- [13] Toll-like receptor-mediated responses by placental Hofbauer cells (HBCs): a potential pro-inflammatory role for fetal M2 macrophages / O. M. Young et al. *Am J Reprod Immunol*. 2015. Vol. 73. Issue 1. P. 22.
- [14] Histamine receptor 2 modifies iNKT cell activity within the inflamed lung / R. Ferstl et al. *Allergy*. 2017. Vol. 72. Issue 12. P. 1925–1935.
- [15] The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour / L. Sykes et al. *Mediators Inflamm*. 2012. Vol. 2012. Issue 2. P. 967629.

References

- [1] Batrak, N., Malysheva, A., & Kroshkina, N. (2014). Immunologicheskie aspekty privychnogo nevinashivaniya beremennosti [Recurrent miscarriage: Immunological aspects]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 12, 10–14. [in Russian].
- [2] Aganezov, S., & Aganezova, N. (2015). Vozmozhnosti snizheniya riska prezhdevremennykh rodov s poziciei dokazatel'noy mediciny [Possibilities for reducing the risk of preterm birth in the context of evidence-based medicine]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 4, 62–68. [in Russian].
- [3] Carlson, S. E., Gajewski, B. J., Valentine, C. J., Rogers, L. K., Weiner, C. P., DeFranco, E. A., & Buhimschi, C. S. (2017). Assessment of DHA on reducing early preterm birth: the ADORE randomized controlled trial protocol. *BMC pregnancy and childbirth*, 17(1), 62. doi: 10.1186/s12884-017-1244-5
- [4] (2018). World Health Organisation. Preterm birth: Key facts. Retrived from <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- [5] Vorobiova, I. I., Skrypchenko, N. Ya., Livshyts, L. A., Zhyvetska-Denysova, A. A., Pysareva, S. P., Tkachenko, V. B., et al. (2016). *Imuno-henetychni pidkhody do diahnozyky nevinoshuvannya vahitnosti yak multifaktorialnoho zakhvoryuvannya [Immuno-genetic approaches to the diagnostics of miscarriage as multifactorial diseases]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [6] Dobrokhotova, Yu. Ye., Gankovskaya, L. V., Bakhareva, I. V., Svitch, O. A., Malushenko, S. V., & Magomedova, A. M. (2016). Rol' immunnykh mekhanizmov v patogeneze nevinashivaniya beremennosti [The role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriages]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 7, 5–10. [in Russian]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>

- [7] Köstlin, N., Ostermeier, A. L., Spring, B., Schwarz, J., Marmé, A., Walter, C. B., et al. (2017) HLA-G promotes myeloid-derived suppressor cell accumulation and suppressive activity during human pregnancy through engagement of the receptor ILT4. *Eur J Immunol.*, 47(2), 374–384. doi: 10.1002/eji.201646564
- [8] Lee, C. L., Guo, Y., So, K. H., Vijayan, M., Guo, Y., Wong, V. H., et al. (2015) Soluble human leukocyte antigen G5 polarizes differentiation of macrophages toward a decidual macrophage-like phenotype. *Hum Reprod.*, 30(10), 2263–74. doi: 10.1093/humrep/dev196
- [9] Lebedeva, O. P., Ivashova, O. N., Starceva, N. Y., Pakhomov, S. P., & Churnosov, M. I. (2015). Signalnye receptory vrozhdennogo immuniteta v indukcii apoptoza pri nevinashivani beremennosti rannikh strokov [Innate immunity signaling receptors in the induction of apoptosis in early miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2, 39–43. [In Russian].
- [10] Khachatryan, A. M., Kречетова, L. V., & Tetruashvili, N. K. (2014). Alloimmunnye mekhanizmy privychnogo vykidysha [Alloimmune mechanisms of recurrent miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 5, 3–8 [in Russian].
- [11] Chernobai, L. V., Tyshchenko, O. M., Lazurenko, V. V., Muryzina, I. Yu., Yurkova, O. V. (2016). Rol' narusheniya citokinovogo profilya v snizhenii fertill'nosti [The role of cytokin profile isorders in fertility reduction]. *Mіzhnarodnyi medychnyi zhurnal*, 2, 38–43. [in Russian].
- [12] Chatterjee, P., Chiasson, V. L., Bounds, K. R., & Mitchell, B. M. (2014) Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during. *Front. Immunol.*, 5, 253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253.
- [13] Young, O. M., Tang, Z., Niven-Fairchild, T., Tadesse, S., Krikun, G., Norwitz, E. R., et al. (2015) Toll-like receptor-mediated responses by placental Hofbauer cells (HBCs): a potential pro-inflammatory role for fetal M2 macrophages. *Am J Reprod Immunol.*, 73(1), 22–35. doi: 10.1111/aji.12336
- [14] Ferstl, R., Frei, R., Barcik, W., Schiavi, E., Wanke, K., Ziegler, M., et al. (2017) Histamine receptor 2 modifies iNKT cell activity within the inflamed lung. *Allergy*, 72(12), 1925–1935. doi: 10.1111/all.13227
- [15] Sykes, L., Macintyre, D. A., Yap, X. J., Teoh, T. G., & Bennett, P. R. (2012) The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators Inflamm.*, 2012(2), 967629. doi: 10.1155/2012/967629