

DOI: 10.14427/jipai.2016.3.6

УДК 612.621.3+612.112+618.3-06

## Влияние прогестерона на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов при угрожающих преждевременных родах

О.В. Дядичкина, Л.Е. Радецкая

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

### Influence of progesterone on functional activity of neutrophils in threatening preterm labor

V. V. Dziadzichkina, L.E. Radeckaya

Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Belarus, Vitebsk

#### Аннотация

**Цель исследования.** Оценить влияние экзогенного прогестерона на функциональную активность нейтрофилов у пациенток, беременность которых протекала с клиническими признаками угрозы прерывания беременности. **Материалы и методы.** В качестве материала для исследования использованы нейтрофильные гранулоциты периферической крови 32 женщин, находившихся на стационарном лечении с диагнозом «угрожающие преждевременные роды» в сроке 22-34 недели, беременность которых в последующем закончилась спонтанными преждевременными (1 группа, 10 пациенток) и срочными родами (2 группа, 22 пациентки). Женщины 1 и 2 группы были сопоставимы по возрасту, сроку беременности, концентрации эндогенного прогестерона в сыворотке крови. Исследование проводилось *in vitro*. Нейтрофильные гранулоциты выделяли методами отстаивания для НСТ-теста и реакции фагоцитоз, центрифугирования на двойном градиенте плотности фиколла-верографина – для оценки образования нейтрофильных внеклеточных ловушек. К взвеси нейтрофилов добавляли экзогенный прогестерон в концентрациях 10 нг/мл, 20 нг/мл, 100 нг/мл. Окислительную активность нейтрофилов определяли в спонтанном и стимулированном (со *Staphylococcus aureus* в концентрации  $1 \times 10^8$  бактериальных клеток в 1 мл) варианте НСТ-теста, поглотительную активности – в реакции фагоцитоза со *Staphylococcus aureus* в концентрации  $1 \times 10^8$  бактериальных клеток в 1 мл с микроскопической оценкой результатов. Способность нейтрофилов образовывать внеклеточные ловушки оценивали в спонтанном и стимулированном (со *Staphylococcus aureus* в концентрации  $1 \times 10^8$  бактериальных клеток в 1 мл) варианте теста с окраской мазков красителем Hoechst 33342 с последующей люминесцентной микроскопией. **Результаты.** У пациенток 1 группы добавление прогестерона в концентрации 10 нг/мл приводило к значимому снижению спонтанной окислительной активности нейтрофилов с 17,0% (12,0-26,0%) до 7,0% (4,0-10,0%), чего не было отмечено у пациенток 2 группы. Прогестерон в

#### Summary

**Aim of the study.** To assess the influence of exogenous progesterone on the functional activity of neutrophils in patients, whose pregnancies proceeded with clinical signs of threatened abortion. **Materials and methods.** The material used for the study were peripheral blood neutrophils of 32 women, who were hospitalized with a diagnosis of "threatening premature labor" in the term of 22-34 weeks and whose pregnancies later ended in spontaneous preterm (group 1, 10 patients) and term (group 2, 22 patients) birth. Women of 1st and 2nd groups were comparable in age, gestational age and serum concentration of endogenous progesterone. The study was conducted *in vitro*. Neutrophils were isolated by settling for NBT-test and phagocytosis reaction, and by centrifugation on a double density gradient of ficoll-verografin in order to assess the formation of neutrophil extracellular traps. Neutrophils were added to a suspension of exogenous progesterone at concentrations of 10 ng/ml, 20 ng/ml, 100 ng/ml. The oxidation activity of neutrophils was measured in the spontaneous and stimulated (with *Staphylococcus aureus* at a concentration of  $1 \times 10^8$  bacterial cells in 1 ml) types of NBT-test with microscopic evaluation of the results. The ability of neutrophils to form extracellular traps was evaluated in spontaneous and stimulated (with *Staphylococcus aureus* at a concentration of  $1 \times 10^8$  bacterial cells in 1 ml) types of the test using color dye Hoechst 33342, followed by fluorescent microscopy. **Results.** Progesterone (10 ng/ml) significantly decreased spontaneous neutrophil oxidative activity [17.0% (12.0-26.0%) and 7.0% (4.0-10.0%),  $p < 0.05$ ] in patients of group 1, but not in patients of group 2. There was no effect of progesterone at studied concentrations on stimulated neutrophil oxidative activity in women of groups 1 and 2. When 20 ng/ml progesterone was added there was a decrease in neutrophil phagocytic index in patients of group 2 [66% (55-77%) and 51% (40-69%),  $p < 0.05$ ]. Progesterone (100 ng/ml) caused an increase in spontaneous NET-forming function in both groups and had no effect on stimulated function.

изучаемых концентрациях не оказывал влияния на стимулированную окислительную активность нейтрофилов у женщин 1 и 2 группы. При добавлении прогестерона в концентрации 20 нг/мл наблюдалось снижение фагоцитарного индекса нейтрофилов только у пациенток 2 группы с 66% (55-77%) до 51% (40-69%),  $p < 0,05$ . Прогестерон в концентрации 100 нг/мл приводил к увеличению спонтанной NET-образующей функции в обеих группах и не влиял на стимулированную.

**Выводы.** Экзогенный прогестерон способен оказывать на нейтрофилы пациенток, беременность которых закончилась преждевременными и срочными родами, различное иммуномодулирующее действие. Так, он снижал повышенную спонтанную окислительную активность нейтрофилов у женщин с неблагоприятным исходом беременности, фагоцитарное число – у женщин с благополучным исходом беременности, и независимо от исхода беременности проявлял стимулирующее действие на спонтанную NET-образующую функцию клеток.

### **Ключевые слова**

Беременность, прогестерон, нейтрофильные гранулоциты, преждевременные роды.

### **Введение**

Важную роль в обеспечении нормального течения беременности отводят иммунной системе, изменение активности звеньев которой может приводить к развитию акушерских осложнений, в частности, к преждевременным родам. Так, в инициации родовой деятельности при преждевременных родах активное участие принимают нейтрофильные гранулоциты [1]. Способность нейтрофилов мигрировать в репродуктивные ткани накануне и во время родов хорошо изучена у животных и человека [1-4]. В экспериментальных моделях на животных показано, что введение липополисахарида, а также антипрогестерона (RU486, или мифепристон) приводит к инфильтрации децидуальной оболочки матки и межклеточного пространства ткани шейки матки полиморфными гранулоцитами, что сопровождается развитием родовой деятельности как при доношенной, так и недоношенной беременности [1, 5]. В клинических исследованиях показано, что накануне спонтанных преждевременных родов в периферической крови беременных женщин наблюдается изменение активности нейтрофилов: повышается их миграционная и кислород-продуцирующая способность [6, 7].

Известно, что половые стероидные гормоны могут оказывать модулирующее действие на клетки иммунной системы. Одним из основных гормонов беременности является прогестерон, который необходим для завершения

**Conclusions.** Progesterone is able to provide various immunomodulatory effects on neutrophils of patients, whose pregnancies ended in preterm and term birth. Exogenous progesterone is able to provide various immunomodulatory effects on neutrophils of patients, whose pregnancies ended in preterm and term birth. It reduced the increased spontaneous oxidative activity of neutrophils in women with adverse pregnancy outcomes and lowered phagocytic number in patients with favorable pregnancy outcome. This drug also stimulated spontaneous NET-forming function of the cells, regardless of the pregnancy outcome.

### **Keywords**

pregnancy, progesterone, neutrophils, premature birth.

секреторной трансформации эндометрия и его подготовки к имплантации эмбриона, а в дальнейшем – для развития и сохранения беременности [8]. В настоящее время прогестерон-содержащие препараты широко применяются в клинической практике для пролонгирования беременности. Рецепторы к прогестерону находятся в клетках не только тканей репродуктивных органов, но и иммунной системы, в том числе в нейтрофилах [9]. Однако сведения о влиянии прогестерона на нейтрофилы – клетки, играющие ключевое значение в инициации родовой деятельности, ограничены и противоречивы [2]. Более того, отсутствуют четкие рекомендации об эффективности и безопасности применения тех либо иных доз прогестерон-содержащих препаратов для пролонгирования беременности. Поэтому представляется важным определить изменения функциональной активности нейтрофилов под влиянием различных концентраций экзогенного прогестерона.

### **Цель**

Оценить *in vitro* влияние экзогенного прогестерона на окислительную и поглотительную активность нейтрофилов, а также на их способность образовывать нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs, англ. neutrophil extracellular traps) у пациенток с клиническими признаками угрозы прерывания беременности.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 32 пациентки с одноплодной беременностью в сроке гестации 22–34 недели, находившиеся на стационарном лечении с диагнозом «угрожающие преждевременные роды» в учреждениях здравоохранения г. Витебска в 2015–2016 гг. В зависимости от исхода беременности женщины были разделены на две группы. В 1 группу вошли 10 пациенток, у которых произошли спонтанные преждевременные роды, во 2 группу – 22 женщины, беременность которых закончилась срочными родами. У всех пациенток при включении в исследование была определена концентрация эндогенного прогестерона в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы «Хема» (Российская Федерация). Пациентки 1 и 2 групп были сопоставимы по возрасту [29 (21–34) лет и 28 (24–33) лет соответственно,  $p=0,096$ ], сроку беременности, при котором проводили исследование [218 (194–228) дней и 203 (194–214) дней соответственно,  $p=0,871$ ], концентрации прогестерона в сыворотке крови [256,5 (143,0–350,0) нмоль/л и 201,0 (182,0–264,0) нмоль/л соответственно,  $p=0,477$ ]. Критериями невключения в исследование явились: прием прогестероносодержащих препаратов, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, инфекционных маркеров в крови (RW, анти-HCV, HBs-Ag, ВИЧ), онкологических заболеваний, врожденных аномалий развития половых органов, врожденных пороков развития плода, а также нарушение целостности плодных оболочек, первый период родов, предлежание плаценты, преэклампсия, нарушение маточно-плацентарного кровотока II–III степени.

Материалом для исследования явились нейтрофильные гранулоциты периферической крови. Венозную кровь в объеме 6 мл забирали натошак в пластиковые пробирки с гепарином в количестве 10–15 ЕД на 1 мл крови. Для оценки окислительной и поглотительной способности нейтрофильные гранулоциты выделяли методом отстаивания в течение 30 минут при температуре 37°C и 15 минут при комнатной температуре, для оценки NET-образующих свойств – методом центрифугирования на двойном градиенте плотности стерильных растворов фиколла-верографина с плотностью верхнего и нижнего слоя равной 1,075–1,077 г/см<sup>3</sup> и 1,093–1,095 г/см<sup>3</sup> соответственно. Клетки доводили до концентрации  $5 \times 10^9$  клеток/л, контроль осуществляли в камере Горяева. Для оценки жизнеспособности клеток использовали окраску 0,1% раствором

трипанового синего. Жизнеспособных клеток было не менее 90%.

К полученной взвеси нейтрофилов добавляли водорастворимый прогестерон, предназначенный для работы с клеточными культурами (progesterone-water soluble, Sigma, США). Для изучения влияния экзогенного прогестерона на окислительную и поглотительную активность последний использовали в концентрациях 10 нг/мл и 20 нг/мл. Данные концентрации соответствуют увеличению уровня прогестерона в плазме крови пациенток при парентеральном (вагинальном) введении микронизированного прогестерона в дозе 200 мг и 400 мг в сутки [8].

Окислительную активность нейтрофилов определяли в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в спонтанном (НСТсп) и стимулированном (НСТст) варианте теста с микроскопической оценкой результата. В качестве стимулятора использовали микробную взвесь *Staphylococcus aureus* в концентрации  $1 \times 10^8$  бактериальных клеток в 1 мл [10].

Оценку поглотительной активности нейтрофилов проводили в реакции фагоцитоза с микробной взвесью *Staphylococcus aureus* в концентрации  $1 \times 10^8$  бактериальных клеток в 1 мл. Используя световую микроскопию, определяли процент нейтрофилов, поглотивших *Staphylococcus aureus* (фагоцитарный индекс, ФИ) и среднее число фагоцитированных объектов на один нейтрофил (фагоцитарное число, ФЧ) [10].

Для изучения влияния экзогенного прогестерона на NET-образующую способность нейтрофилов к взвеси исследуемых клеток добавляли прогестерон в концентрации 100 нг/мл. Выбор такой концентрации обусловлен способом выделения нейтрофилов для постановки реакции ловушкообразования. Используемая концентрация соответствует уровню прогестерона в периферической крови в III триместре беременности [11]. Способность нейтрофилов образовывать NETs оценивали в спонтанном (NETs спонтанный) и стимулированном (NETs стимулированный) варианте теста. В качестве стимулятора использовали микробную взвесь *Staphylococcus aureus* в концентрации  $1 \times 10^8$  бактериальных клеток в 1 мл. Для оценки результатов использовали люминесцентную микроскопию с окраской мазков красителем Hoechst 33342 (Sigma, США) в концентрации 5 мкг/мл. Ядра нейтрофилов окрашивались в голубой цвет, цитоплазма гранулоцитов не окрашивалась, нейтрофильные ловушки были представлены тонкими голубыми нитями, занимающими пространство, в 2–3 раза превос-

ходящее диаметр неизменного нейтрофила (рис.1). Проводили подсчет 100 морфологических единиц и определяли процентное содержание NETs [12, 13]. При всех методах оценки функциональной активности нейтрофилов пробы без прогестерона являлись контрольными.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica for Windows (v. 10.0; Statsoft Inc.). Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). О достоверности межгрупповых различий судили с помощью непараметрического критерия Фридмана и Вилкоксона. Проверка статистических гипотез осуществлялась при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

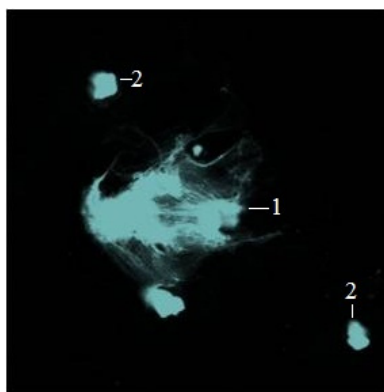
Согласно результатам проведенного исследования, установлено, что у пациенток с клиническими признаками угрозы прерывания беременности в сроке 22-34 недели независимо от дальнейшего исхода беременности (1 и 2 группы) имела место активация спонтанной окислительной активности нейтрофильных гранулоцитов – 14,5% (9,0-23,5%), в то время как при физиологически протекающей беременности данный показатель составляет 12,0% (6,5-19,5%) [14]. Полученные нами данные согласуются с другими исследованиями, в которых показано, что накануне срочных и преждевременных родов увеличивается количество НСТ-позитивных клеток в спонтанном варианте теста [3, 6, 15].

Добавление экзогенного прогестерона (Pr, англ. progesterone) к полученной нами взвеси нейтрофилов приводило к достоверному снижению их спонтанной окислительной активности

по сравнению с контролем – до 8,0% (4,0-11,5%) при добавлении прогестерона в концентрации 10 нг/мл и до 7,0% (3,5-13,0%) при добавлении прогестерона в концентрации 20 нг/мл (рис.2).

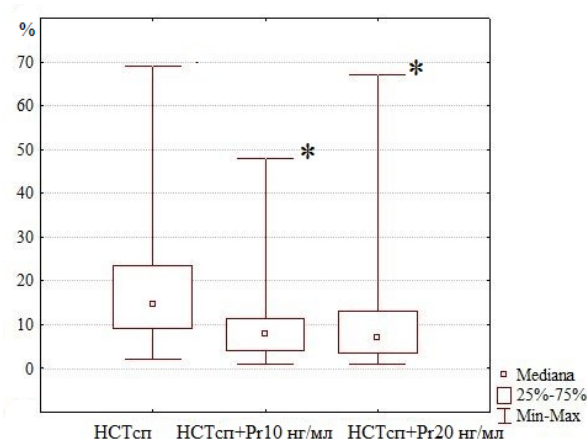
Необходимо отметить, что нейтрофилы, выделенные из крови пациенток, беременность которых в последующем закончилась спонтанными преждевременными родами (1 группа), и нейтрофилы пациенток, беременность которых закончилась срочными родами (2 группа), по-разному реагировали на добавление прогестерона (рис.3). У пациенток 1 группы добавление прогестерона в концентрации 10 нг/мл приводило к статистически значимому снижению окислительной активности нейтрофилов с 17,0% (12,0-26,0%) до 7,0% (4,0-10,0%),  $p=0,004$ . Дальнейшее увеличение концентрации прогестерона до 20 нг/мл не изменяло активность клеток. У пациенток 2 группы добавление прогестерона в дозе 10 нг/мл не приводило к изменению активности нейтрофильных гранулоцитов по сравнению с пробами без прогестерона, в то время как двукратное увеличение концентрации последнего вызывало снижение окислительной активности нейтрофилов с 13,0% (5,0-21,0%) до 8,0% (3,0-14,0%),  $p=0,004$ .

О супрессивном влиянии прогестерона на нейтрофильные гранулоциты свидетельствуют и данные, полученные в других исследованиях, где продемонстрировано, что прогестерон в концентрации, соответствующей III триместру беременности (100 нг/мл), способен снижать окислительную активность нейтрофилов небеременных женщин [16]. Согласно результатам нашего исследования, добавление уже 10 нг/мл экзогенного прогестерона к клеткам беременных женщин, у которых в последующем развились спонтанные преждевременные роды, приводит



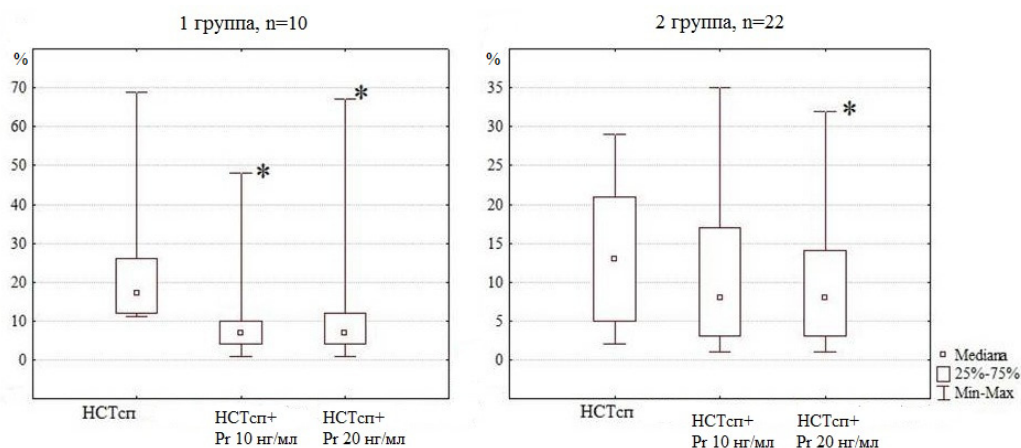
**Рис. 1.** Люминесцентная микроскопия с использованием красителя Hoechst 33342, x100: 1 – нейтрофильная внеклеточная ловушка, 2 – сегментированные ядра нейтрофилов.





**Рис. 2. – Изменение спонтанной окислительной активности нейтрофилов под влиянием различных концентраций прогестерона, n=32**

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контролем (p<0,05).



**Рис. 3. Изменение спонтанной окислительной активности нейтрофилов под влиянием различных концентраций прогестерона в зависимости от исхода беременности**

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контролем (p<0,05).

к снижению патологически высокой спонтанной окислительной активности нейтрофилов. То есть, полученные данные свидетельствуют о возможном регулирующем влиянии прогестерона на пролонгирование беременности, причем эффект достигается уже при минимальных терапевтических концентрациях препарата.

На следующем этапе исследования была определена стимулированная окислительная активность нейтрофильных гранулоцитов (стимулированный НСТ тест). Исходное состояние стимулированной окислительной активности нейтрофилов у пациенток с клиническими признаками угрозы прерывания беременности не

отличалось от состояния таковой у пациенток с физиологически протекающей беременностью [14]. Добавление прогестерона в концентрации 10 нг/мл и 20 нг/мл к исследуемым клеткам не приводило к изменению их стимулированной окислительной активности (табл. 1). Таким образом, прогестерон в изучаемых концентрациях не оказывал влияния на стимулированную окислительную активность нейтрофилов у женщин с клиническими признаками угрозы прерывания беременности. Представленные данные согласуются с результатами, полученными С.В. Ширшевым и соавторами при исследовании влияния прогестерона в концентрациях соответствующих

II (20 нг/мл) и III (100 нг/мл) триместрам беременности на стимулированную окислительную активность нейтрофилов небеременных женщин [16].

Оценку поглотительной способности нейтрофильных гранулоцитов проводили путем подсчета фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа. Полученные нами в предыдущих исследованиях данные свидетельствуют о том, что у пациенток с угрозой прерывания беременности имело место снижение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, независимо от срока родоразрешения по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью [14]. Результаты настоящего исследования показали, что добавление прогестерона в концентрации 20 нг/мл приводило к снижению фагоцитарного индекса нейтрофилов у женщин с клиническими признаками угрозы прерывания беременности. Вместе с тем, прогестерон в концентрации как 10 нг/мл, так и 20 нг/мл не вызывал изменения фагоцитарного числа (рис. 4).

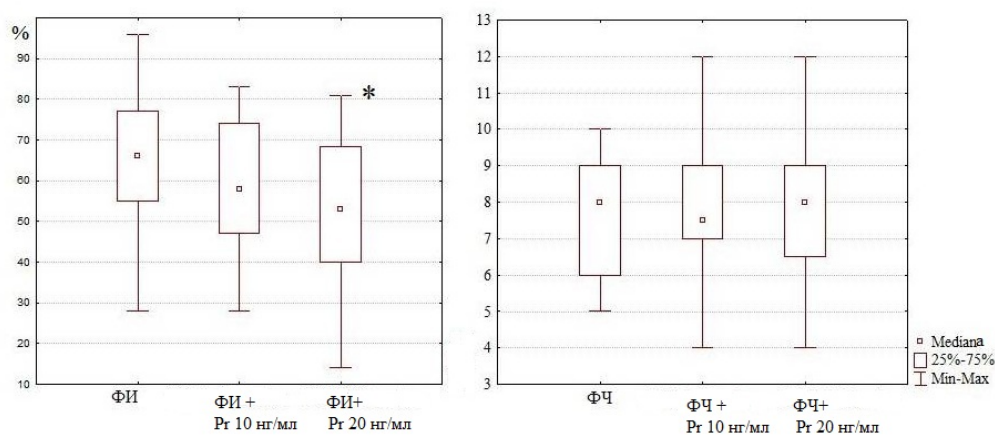
Необходимо отметить, что снижение фагоцитарного индекса под влиянием прогестерона в концентрации 20 нг/мл наблюдалось главным образом у пациенток 2 группы. У пациенток 1 группы добавление прогестерона в концентрации 10 нг/мл и 20 нг/мл не оказывало существенного влияния на значение фагоцитарного индекса (рис. 5).

Полученные нами данные о супрессивном влиянии прогестерона *in vitro* на поглотительную способность нейтрофилов у пациенток, беременность которых протекала с клиническими признаками невынашивания беременности и закончилась срочными родами, свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к назначению прогестероносодержащих препаратов исходя из оценки высокой степени риска возможного неблагоприятного исхода беременности [17].

При оценке спонтанной NET-образующей функции клеток установлено, что прогестерон в концентрации 100 нг/мл приводит к увеличению

**Таблица 1. Влияние прогестерона на стимулированную окислительную активность нейтрофилов, Me (Q1-Q3)**

| Группы    | НСТ стимулированный в % |                  |                  | P     |
|-----------|-------------------------|------------------|------------------|-------|
|           | Без Pr                  | Pr 10 нг/мл      | Pr 20 нг/мл      |       |
| 1-я, n=10 | 42,5 (28,0-59,0)        | 30,0 (18,0-50,0) | 33,5 (17,0-55,0) | 0,496 |
| 2-я, n=22 | 38,5 (30,0-46,0)        | 37,0 (27,0-48,0) | 35,0 (30,0-49,0) | 0,411 |



**Рис. 4. Изменение поглотительной активности нейтрофилов под влиянием различных концентраций прогестерона, n=32**

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

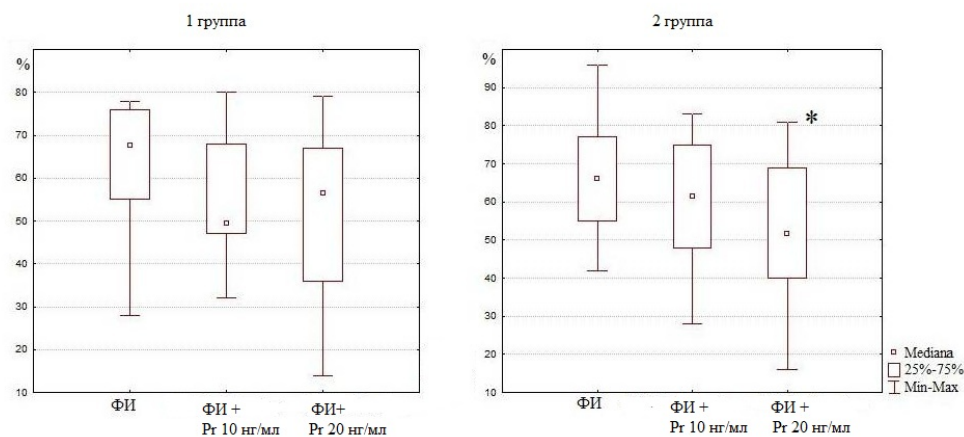
способности нейтрофилов образовывать внеклеточные ловушки. В то же время на стимулированную NET-образующую активность прогестерон в концентрации 100 нг/мл не оказывал влияния. При этом влияние прогестерона на спонтанную и стимулированную NET-образующую функцию имело однонаправленный характер у пациенток с различными исходами родов (табл. 2).

Повышение спонтанной NET-образующей активности под влиянием экзогенного прогестерона, с одной стороны, может приводить к усилению защитных свойств слизистых репродуктивного тракта. С другой стороны, известно, что чрезмерное образование NETs может вызывать повреждение тканей матери, а также связано с такими осложнениями беременности, как преэклампсия, невынашивание беременности при антифосфолипидном синдроме [18]. Отсутствие влияния прогестерона на стимулированную NET-образующую функцию описано в других исследованиях. Так, инкубация нейтрофилов небеременных женщин с пирогеналом и прогестероном в концентрациях, соответствующих

I, II и III триместрам, не приводила к изменению способности клеток образовывать NETs [19].

### Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что экзогенный прогестерон способен оказывать на нейтрофильные гранулоциты беременных женщин иммуномодулирующее действие. В условиях *in vitro* добавление прогестерона в концентрации 10 нг/мл, соответствующей увеличению его уровня в плазме крови при вагинальном введении микронизированного прогестерона в минимальной терапевтической дозе, снижает повышенную спонтанную окислительную активность нейтрофилов у пациенток с неблагоприятным исходом беременности – преждевременными родами. Назначение прогестероносодержащих препаратов, возможно, позволило бы предотвратить неблагоприятный исход беременности. Прогестерон в минимальной концентрации (10 нг/мл) не оказывает влияния на стимулированную окислительную и поглощательную активность клеток беременных



**Рис. 5. Изменение фагоцитарного индекса нейтрофилов под влиянием различных концентраций прогестерона в зависимости от исхода беременности**

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2. Влияние прогестерона на спонтанную и стимулированную способность нейтрофилов образовывать внеклеточные ловушки, Me (Q1-Q3)**

| Группы    | NETs спонтанный в % |              | P     | NETs стимулированный в % |              | P     |
|-----------|---------------------|--------------|-------|--------------------------|--------------|-------|
|           | Без Pr              | Pr 100 нг/мл |       | Без Pr                   | Pr 100 нг/мл |       |
| 1-я, n=10 | 12 (8-21)           | 25 (18-38)   | 0,002 | 32 (28-38)               | 33 (28-42)   | 0,959 |
| 2-я, n=22 | 16 (10-23)          | 29(15-42)    | 0,007 | 28(19-50)                | 29 (21-45)   | 0,516 |

женщин с различными исходами беременности и только в концентрации 20 нг/мл приводит к изменению поглотительной способности нейтрофилов, а именно, к снижению фагоцитарного числа, у пациенток с благополучным исходом беременности. Прогестерон в концентрации 100 нг/мл оказывает стимулирующее действие на спонтанную NET-образующую способность

нейтрофильных гранулоцитов и не влияет на их стимулированную NET-образующую способность у пациенток с различными исходами беременности.

*Исследование выполнено при поддержке Белорусского Республиканского Фонда фундаментальных исследований, грант БР ФФИ №М15М-079.*

## Литература

- Gomez-Lopez N., StLouis D., Lehr M.A., et al. Immune cells in term and preterm labor. *Cell Mol Immunol.* 2014; 11 (6): 571–81.
- Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Полежаева Т.В., и соавт. Роль нейтрофилов при физиологическом течении беременности, родов и ряде акушерских осложнений. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2015; 4: 75–86.
- Gomez-Lopez N., Estrada-Gutierrez G., Jimenez-Zamudio L., et al. Fetal membranes exhibit selective leukocyte chemotactic activity during human labor. *J Reprod Immunol.* 2009; 80: 122–131.
- Thomson A.J., Telfer J.F. Young A., et al. Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process. *Hum Reprod.* 1999; 14: 229–236.
- Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Hum Reprod.* 1994; 9 (1): 131–161.
- Gervasi M., Chaiworapongsa T., Naccasha N., et al. Phenotypic and metabolic characteristics of maternal monocytes and granulocytes in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185 (5): 1124–29.
- Панова И.А., Павлов А.В. Особенности экспрессии CD62L молекул и внутриклеточной продукции провоспалительных цитокинов нейтрофилами периферической крови женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2010; 2 (29): 184–185.
- Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х., и соавт. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2014; 2 (8): 79–88.
- Szekeress-Bartho J. *Immunosuppression by Progesterone in Pregnancy.* CRC Press 1992. 176 p.
- Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М., 1996
- Kase N.G., Rejniak J.V. *Endocrinology of pregnancy.* Mount Sinai J. Med, 1985; 52: 11–34.
- Дядичкина О.В., Коротина О.Л., Радецкая Л.Е., и соавт. Возможности люминесцентной и световой микроскопии при определении внеклеточных нейтрофильных ловушек. *Вестник ВГМУ,* 2014; 13 (5): 81–86.
- Коротина О.Л., Генералов И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции. *Иммунопатология, аллергология, инфектология,* 2012; 4: 23–32.
- Дядичкина О.В., Радецкая Л.Е. Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов при преждевременных родах. *Перинатальная медицина: от прегравидальной подготовки к здоровому материнству и детству: тезисы Общероссийской конференции с международным участием; 2014 декабрь 9-11; Санкт-Петербург, РФ. Москва: изд-во журнала Status Praesens; 2014. С. 61.*
- Сытова Л.А., Посисеева Л.В., Мартенова А.А. Функциональная активность нейтрофилов периферической крови беременных женщин с различной степенью «зрелости» шейки матки. *Российский иммунологический журнал.* 2010; 4 (13), №4: 384.
- Ширшев С.В., Куклина Е.М., Баженова А.В. Влияние прогестерона на фагоцитарную и окислительную активность моноцитов и нейтрофилов. *Вестник Пермского университета.* 2008; 9 (25): 87–90.
- Дядичкина О.В., Радецкая Л.Е. Шкала оценки риска развития спонтанных преждевременных родов. *Медицинские новости.* 2016; 2 (257): 72–75.
- Hahn S., Giaglis S., Hoesli I., et al. Neutrophil NETs in reproduction: from infertility to preeclampsia and the possibility of fetal loss. *Front Immunol.* 2012 Nov 27; 3: 362.
- Долгушин И. И., Смирнова Т. Г., Савочкина А. Ю., и соавт. Роль прогестерона и нейтрофильных гранулоцитов в защите слизистой оболочки репродуктивного тракта / *Российский иммунологический журнал.* 2012; 6 (14), № 2(1): 53–54.

## Сведения об авторах:

Дядичкина Ольга Васильевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь, e-mail: dyadichkinaov@gmail.com  
 Радецкая Людмила Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь, e-mail: radeckale@gmail.com  
 Адрес для корреспонденции: Дядичкина Ольга Васильевна. 210023, г. Витебск, проспект Фрунзе, 27; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», тел.: (8-212) 55-07-72, e-mail: dyadichkinaov@gmail.com.

Поступила 5.09.2016 г.