

ПРОДУКЦИЯ СЕКРЕТОРНЫХ ВАРИАНТОВ ПОВЕРХНОСТНЫХ МОЛЕКУЛ sFAS, sFASL И TRAIL ТКАНЬЮ ПЛАЦЕНТЫ В НОРМЕ И ПРИ ГЕСТОЗЕ

СТЕПАНОВА О. И., ЛЕСНИЧИЯ М. В., КЛЮКИНА М. А., АРЖАНОВА О. Н.,
СЕЛЬКОВ С. А., СОКОЛОВ Д. И.

ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН»,
Санкт-Петербург

Степанова О. И., Лесничия М. В., Ключкина М. А., Аржанова О. Н., Сельков С. А., Соколов Д. И. Продукция секреторных вариантов поверхностных молекул sFas, sFasL и TRAIL тканью плаценты в норме и при гестозе // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 1. С. 52–56. ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН», Санкт-Петербург, 199034.

Растворимые формы поверхностных молекул могут появляться в различных биологических жидкостях вследствие различных физиологических или патологических процессов. Целью исследования явилось сравнительное изучение концентрации секреторных вариантов поверхностных молекул sFas, sFasL и TRAIL в сыворотке крови и их продукции тканью плаценты на разных сроках ее развития в норме и при гестозе. Установлено, что концентрация sFas (sCD95) в надосадочных жидкостях, полученных после культивирования плацент, была одинаковой как на сроке 38–39 нед, так и на сроке 9–11 нед. Секретция тканью плаценты sFasL была ниже, а TRAIL – выше на сроке 38–39 нед, чем на сроке 9–11 нед. Секретция тканью плаценты sFas при гестозе была выше, а секретция sFasL была незначительно выше, чем при физиологической беременности. Секретция тканью плаценты TRAIL при гестозе и при физиологической беременности была одинаковой. В сыворотке sFas и sFasL не обнаружены ни в одной из групп. Изменение секретии тканью плаценты sFas, sFasL и TRAIL от первого к третьему триместру физиологической беременности отражает процессы формирования и стабилизации структур плаценты. В плаценте при гестозе запускаются компенсаторные механизмы защиты против избыточных антиангиогенных, апоптогенных стимулов и цитотоксических эффектов лимфоцитов матери.

Ключевые слова: гестоз, плацента, апоптоз, sFas, sFasL, TRAIL.

Stepanova O. I., Lesnichija M. V., Klukina M. A., Arzhanova O. N., Selkov S. A., Sokolov D. I. Production of sFas, sFasL, TRAIL by placental tissue during normal pregnancies and those complicated by gestosis // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 1. P. 52–56. D. O. Ott Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Russian Academy of Medical Science, St. Petersburg, 199034.

Surface molecules secretory variants can appear in different biological liquids because of various physiological and pathological processes. The aim of this investigation was comparison of sFas, sFasL, TRAIL serum concentrations and their placental production for different development terms in normal pregnancies and those complicated by gestosis. We observed that sFas concentrations in collected after placental tissue incubation supernatants in 3th trimester placentas and 1th trimester one were equal. Secretion of sFasL was decreased and secretion of TRAIL was increased in terminal gestation age in comparison with early pregnancy. sFas placental tissue secretion was increased and sFasL secretion was lightly increased in complicated by gestosis pregnancies in comparison with normal one. TRAIL placental tissue secretion was equal in normal pregnancies and those complicated by gestosis. Serum sFas and sFasL were detected in neither normal pregnancies group, nor in those complicated by gestosis. Variation of sFas, sFasL and TRAIL placental tissue secretion during normal placental development reflects placental structures formation and stabilization. Compensatory protection mechanisms against abundant angiogenic and apoptotic stimulus and maternal lymphocytes cytotoxic affects are initiated in placental tissue during gestosis.

Key words: gestosis, placenta, apoptosis, sFas, sFasL, TRAIL.

Для корреспонденции: Степанова О. И.; 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; тел./факс (812) 328-98-50, 328-98-37, 328-75-45, моб. тел. 8-921-975-28-81; e-mail: alzass@mail.ru

Индукция апоптоза в клетках плаценты, так же как и его предотвращение, – процессы, неразрывно связанные с развитием плаценты и формированием сосудистого дерева, контролируемые клетками трофобласта, а также клетками иммунной системы матери и плода. Макрофаги, Т-лимфоциты, НК- и НКТ-клетки обеспечивают инвазию трофобласта в стенку матки, нормальное развитие и функционирование плаценты, осуществляя регуляцию процессов

апоптоза и ангиогенеза в плаценте. Клетки плаценты, подвергшиеся апоптозу, практически сразу удаляются макрофагами путем фагоцитоза [16]. Апоптоз играет важную роль в приобретении толерантности материнской иммунной системы к отцовским антигенам, экспрессируемым клетками трофобласта [1, 24]. При такой патологии беременности, как гестоз, происходит нарушение регуляции процессов апоптоза клеток плаценты, что, по-видимому, может вносить

вклад в патофизиологию этого заболевания [10, 3]. В реализации апоптоза через внешние факторы играет роль интенсивность экспрессии клетками рецепторов Fas (CD95), FasL (CD95L), TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand). Эти молекулы относятся к суперсемейству рецепторов TNF α [2, 22, 11], к которому принадлежит восемь молекул: Fas (CD95/APO-1), TNF-R1 (CD120a), APO-3 (death receptor 5/WSL-1/TRAMP/LARD), TRAIL-R1 (death receptor 4), TRAIL-R2 (death receptor 5/TRICK2), death receptor 6, EDAR, и NGFR [2]. Для указанных рецепторов имеются соответствующие им лиганды, которые могут существовать как в виде связанных с мембранами других клеток рецепторов, так и в растворимой форме [7]. Взаимодействие лиганда и его рецептора приводит к активации каскада внутриклеточных реакций [22], приводящих к апоптозу клетки.

В плаценте обнаружены вошедшие в апоптоз Т-лимфоциты [9, 17]. Описана также гибель антигенспецифических Т-лимфоцитов в течение беременности. По-видимому, материнская иммунная система все же распознает чужеродные антигены плода, но клетки трофобласта способны индуцировать апоптоз таких лимфоцитов. Толерантные Т-лимфоциты, избежавшие гибели во время беременности, могут восстанавливать способность ответа на отцовские антигены [12, 23]. Одним из возможных механизмов обеспечения толерантности материнских Т-лимфоцитов может быть Fas/FasL-опосредованный апоптоз, поскольку клетки трофобласта экспрессируют FasL и способны вызвать в экспериментальной системе *in vitro* апоптоз антигенспецифических Т-лимфоцитов, экспрессирующих Fas [13]. Макрофаги способны экспрессировать на собственной мембране FasL, индуцируя апоптоз клеток-мишеней. Такими мишенями могут быть эндотелиальные клетки спиральных артерий матки, а также нейтрофилы, активирующиеся при внедрении трофобласта в стенку матки [4, 5]. Захват и фагоцитоз макрофагами клеток, вошедших в апоптоз, может индуцировать противовоспалительную или иммуносупрессивную реакции.

Молекула TRAIL является маркером дифференцировки и активации NK-клеток [25], которые индуцируют через TRAIL гранзим- и Fas-независимый апоптоз клеток-мишеней. Помимо мембранной существует растворимая форма молекулы TRAIL, которая, связываясь с рецептором (DR4 [TRAIL-R1] и DR5 [TRICK2/TRAIL-R2]) на поверхности клетки-мишени, также инициирует ее апоптоз [21]. Наряду с TRAIL клетки трофобласта экспрессируют decoy-рецепторы (DcR1 [TRID/LIT/TRAIL-R3]), которые подавляют апоптогенный сигнал TRAIL, тем самым защищаясь от апоптоза [19]. При физиологической беременности NK-клетки матки экспрессируют KIR2DL4-рецепторы, которые связываются с молекулами HLA-G, обеспечивая одновременное подавление цитотоксичности при активации продукции IFN γ [6]. При этом экспрессия TRAIL клетками трофобласта и макрофагами многократно усиливается интерфероном- γ (IFN γ) [19], который продуцируется децидуальными NK-клетками.

Растворимые формы поверхностных молекул могут появляться в различных биологических жидкостях вследствие различных физиологических или патологических процессов. Сведения о содержании в сыворотке крови у здоровых беременных и у беременных с гестозом секреторных вариантов поверхностных молекул неоднозначны [14, 15, 20]. Кроме того, нет данных об их секреции тканью плаценты на ранних и поздних сроках ее развития и вкладе плаценты в изменение сывороточных концентраций секреторных поверхностных молекул. Поэтому целью исследования явилось сравнительное изучение концентрации секреторных вариантов поверхностных молекул в сыворотке крови и их продукции тканью плаценты на разных сроках ее развития в норме и при гестозе.

Использовали плаценты, полученные при искусственном аборте у здоровых беременных женщин на сроке 9–11 нед (n=15). Также исследованы плаценты здоровых беременных женщин (n=30) и беременных с гестозом (n=35) на сроке 38–39; родоразрешение проводилось путем кесарева сечения. Диагноз гестоза установлен на основании ведущих клинических симптомов различной степени выраженности – наличие протеинурии, отеков, гипертензии (повышение систолического давления от 135 мм рт. ст. и выше, диастолического давления от 85 мм рт. ст. и выше). Кусочки ворсинчатого хориона из центральной части плацент культивировали в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma, США) в течение 24 ч. Затем кондиционированные среды собирали и замораживали при температуре –20 °С. Кусочки плацент взвешивали для пересчета концентрации анализируемых факторов на 1 мг ткани. В полученных надосадочных жидкостях, полученных после культивирования эксплантов плацент, определяли содержание sFas (sCD95), sFasL (sCD95L) (Bender MedSystems, Австрия) и секреторный вариант TRAIL (R&D, США) при помощи стандартных наборов для иммуноферментного анализа в соответствии с указаниями производителя. Для работы также использовали сыворотки крови здоровых доноров (n=10), здоровых беременных женщин (n=30) и беременных с гестозом на сроке 38–39 нед (n=40). Сыворотку замораживали (–20 °С) и хранили до исследования не более 2 мес. В сыворотках крови определяли содержание

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали плаценты, полученные при искусственном аборте у здоровых беременных женщин на сроке 9–11 нед (n=15). Также исследованы плаценты здоровых беременных женщин (n=30) и беременных с гестозом (n=35) на сроке 38–39; родоразрешение проводилось путем кесарева сечения. Диагноз гестоза установлен на основании ведущих клинических симптомов различной степени выраженности – наличие протеинурии, отеков, гипертензии (повышение систолического давления от 135 мм рт. ст. и выше, диастолического давления от 85 мм рт. ст. и выше). Кусочки ворсинчатого хориона из центральной части плацент культивировали в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma, США) в течение 24 ч. Затем кондиционированные среды собирали и замораживали при температуре –20 °С. Кусочки плацент взвешивали для пересчета концентрации анализируемых факторов на 1 мг ткани. В полученных надосадочных жидкостях, полученных после культивирования эксплантов плацент, определяли содержание sFas (sCD95), sFasL (sCD95L) (Bender MedSystems, Австрия) и секреторный вариант TRAIL (R&D, США) при помощи стандартных наборов для иммуноферментного анализа в соответствии с указаниями производителя. Для работы также использовали сыворотки крови здоровых доноров (n=10), здоровых беременных женщин (n=30) и беременных с гестозом на сроке 38–39 нед (n=40). Сыворотку замораживали (–20 °С) и хранили до исследования не более 2 мес. В сыворотках крови определяли содержание

sFas (sCD95), sFasL (sCD95L) (Bender MedSystems, Австрия). Статистический анализ данных проводили непараметрическим критерием Манна-Уитни в программе STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рецептор Fas (CD95) является так называемой молекулой готовности к апоптозу. Его экспрессия индуцируется на поверхности клетки в ответ на действие провоспалительных факторов, например TNF α . Соединение Fas и FasL индуцирует в клетке, экспрессирующей Fas, апоптоз [11]. Нами установлено, что концентрация sFas (sCD95) в надосадочных жидкостях, полученных после культивирования плацент, была одинаковой как на сроке 38–39 нед, так и на сроке 9–11 нед. Однако концентрация sFas (sCD95) в надосадочных жидкостях при гестозе была достоверно выше, чем при физиологической беременности (табл. 1). При этом в сыворотке sFas не обнаружен ни в одной из групп, что свидетельствует о местной роли этой молекулы в регуляции процессов апоптоза. Установленное нами ранее при иммуногистохимическом анализе отсутствие отличий экспрессии Fas (CD95) клетками плаценты на ранних и поздних сроках беременности (статья принята в печать в журнал «Молекулярная медицина» в 2008 г.) соответствует обнаруженному нами отсутствию различий в продукции sFas тканью плаценты на указанных сроках. Однако при гестозе нами выявлена отрицательная корреляция между снижением экспрессии Fas в ткани плаценты (статья принята в печать в журнал «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» в 2009 г.) и повышением продукции секреторного варианта этой молекулы. Поскольку Fas – индуцибельная молекула, снижение ее экспрессии при гестозе клетками плаценты при одновременном увеличении ее секреции свидетельствует об активи-

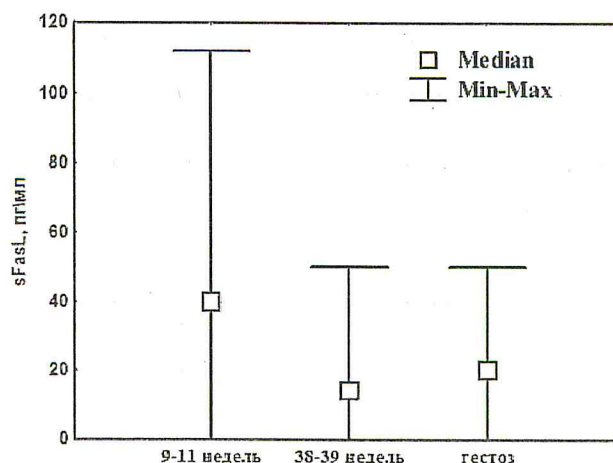


Рис. 1. Концентрация sFasL в кондиционированных средах, полученных при культивировании кусочков плацент здоровых беременных первого триместра (9–11 нед), третьего триместра (38–39 нед) и беременных с гестозом. График построен по результатам медианного теста

рованном состоянии клеток плаценты. В то же время слушивание Fas с поверхности клеток плаценты может быть компенсаторным механизмом защиты от цитотоксического действия лимфоцитов матери при гестозе.

Продукция тканью плаценты sFasL на сроке 38–39 нед была ниже, чем на сроке 9–11 нед. При отсутствии статистически значимых различий медианный тест показал, что при гестозе происходило незначительное повышение секреции sFasL тканью плаценты в сравнении с физиологической беременностью (табл. 1, рис. 1). При этом в сыворотке крови sFasL не обнаружен ни в одной из групп. В абсолютном выражении продукция секреторной молекулы sFasL в несколько раз ниже продукции sFas тканью плаценты на разных стадиях ее развития и при гестозе. При этом установленная нами ранее динамика экспрессии FasL на ранних и поздних сроках разви-

Таблица 1

Продукция секреторных вариантов поверхностных молекул тканью плаценты

Секреторные молекулы	Группы	Концентрация в 1 мл кондиционированной среды, пг/мл	Концентрация в пересчете на 1 мг ткани, пг/мг
sFas (sCD95)	9–11 нед (n=15)	298,8±40,1	3,98±0,68
	38–39 нед (n=30)	277,8±15,6	3,0±0,19
	гестоз, 38–39 нед (n=35)	331,3±19,4 ‡	3,4±0,18
sFasL (sCD95L)	9–11 нед (n=15)	50,9±9,3	0,61±0,1
	38–39 нед (n=30)	16,78±3,5***	0,18±0,03***
	гестоз, 38–39 нед (n=35)	26,0±4,68□	0,27±0,05□□
TRAIL	9–11 нед (n=15)	25,87±4,68	0,33±0,06
	38–39 нед (n=30)	411,1±42,2***	4,2±0,35***
	гестоз, 38–39 нед (n=35)	399,38±31,7	4,42±0,32

Примечание. Достоверность различий между группами обозначена следующим образом: группа «9–11 нед» отличается от группы «38–39 нед» *** – p<0,001; группа «38–39 нед» отличается от группы «гестоз, 38–39 нед» ‡ – p<0,05; группа «гестоз, 38–39 нед» отличается от группы «9–11 нед» □ – p<0,05; □□ – p<0,01.

тия плаценты (статья принята в печать в журнал «Молекулярная медицина» в 2008 г.) повторяет динамику секреции sFasL, что также указывает на снижение роли в регуляции апоптоза Fas-FasL взаимодействий клеток и усиления активности механизмов поддержания жизнеспособности клеток плаценты. Однако при гестозе экспрессия FasL тканью плаценты остается такой же, как при физиологической беременности (статья принята в печать в журнал «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» в 2009 г.), а продукция sFasL увеличивается. Секреторные формы рецептора FasL, sFasL, могут предотвращать миграционную активность клеток на поздних стадиях развития плаценты в норме. При патологии, в условиях повышенной активности цитотоксических лимфоцитов матери, sFasL может являться вспомогательным механизмом ингибирования цитотоксических эффектов в отношении клеток трофобласта [13, 8, 18]. Вместе с тем, несмотря на секрецию sFasL и sFasL тканью плаценты, мы не обнаружили этих молекул в сыворотке крови беременных в норме и при гестозе. Это может быть связано с сохранением способности указанных молекул связываться с соответствующими лигандами на поверхности клеток, что может снижать вероятность их появления в сыворотке крови. Таким образом, продукция sFasL и sFasL тканью плаценты, по-видимому, является местным механизмом защиты против цитотоксического действия лимфоцитов матери.

Анализ полученных данных показал, что секреция тканью плаценты TRAIL была выше на сроке 38–39 нед, чем на сроке 9–11 нед (табл. 1). Ранее с помощью иммуногистохимического анализа серийных срезов плацент нами установлено, что экспрессия TRAIL в ткани плаценты была достоверно ниже на сроке 38–39 нед, чем на сроке 9–11 нед. При этом на сроке 9–11 нед и на сроке 38–39 нед при физиологической беременности экспрессия TRAIL отмечена преимущественно в синцитиотрофобласте (статья принята в печать в журнал «Молекулярная медицина» в 2008 г.). Таким образом, возможно, на ранних сроках формирования ткани плаценты высокий уровень экспрессии TRAIL клетками трофобласта способствует его инвазии в миометрий и ингибированию активности Т-лимфоцитов и NK-клеток матери. Снижение экспрессии клетками плаценты TRAIL в третьем триместре беременности в результате его слущивания, о чем свидетельствует повышение секреции растворимой формы TRAIL, возможно, связано со стабилизацией процессов формирования ткани плаценты. Повышение секреции TRAIL клетками плаценты также может вносить вклад в ограничение миграции иммунокомпетентных клеток матери. Вместе с тем многократное снижение экспрессии TRAIL клетками трофобласта к

концу физиологической беременности, по-видимому, свидетельствует о снижении роли TRAIL-зависимой индукции апоптоза.

Анализ полученных данных показал, что концентрация TRAIL в надосадочных жидкостях при гестозе и при физиологической беременности была одинаковой (табл. 1). Ранее с помощью иммуногистохимического анализа серийных срезов плацент нами установлено, что экспрессия TRAIL в ткани плаценты при гестозе была значительно выше, чем при физиологической беременности. При этом на сроке 38–39 нед как при физиологической беременности, так и при гестозе экспрессия TRAIL отмечена преимущественно в синцитиотрофобласте (статья принята в печать в журнал «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» в 2009 г.). Следовательно, при гестозе секреция растворимой формы TRAIL и повышение экспрессии мембранной формы TRAIL могут служить компенсаторным механизмом, обеспечивающим индукцию апоптоза активированных цитотоксических лимфоцитов матери и снижение их миграционной активности.

Таким образом, обнаруженная нами при гестозе значительно повышенная экспрессия TRAIL в ткани плаценты при одновременно сниженной экспрессии FasL (CD95L) клетками трофобласта (статья принята в печать в журнал «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» в 2009 г.), возможно, свидетельствует об изменении механизмов контроля апоптоза активированных цитотоксических лимфоцитов матери клетками трофобласта. При этом апоптоз активно управляется при помощи TRAIL, а роль Fas-FasL взаимодействий клеток значительно снижается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных данных позволяет высказать предположение о том, что в плаценте при гестозе запускаются компенсаторные механизмы защиты против избыточных антиангиогенных, апоптогенных стимулов и цитотоксических эффектов лимфоцитов матери, к которым относится повышение секреции растворимых форм поверхностных рецепторов sFas, sFasL и TRAIL при одновременном снижении экспрессии мембранных форм рецепторов Fas, FasL и повышении экспрессии TRAIL.

Работа поддержана грантами Президента РФ № НШ-1066.2008.7 и МК-1355.2007.7

Литература

1. Abrahams V.M., Straszewski-Chavez S.L., Guller S. et al. First trimester trophoblast cells secrete Fas ligand which induces immune cell apoptosis // Mol. Hum. Reprod. 2004. Vol. 10. P. 55–63.

2. Aggarwal B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: double-edged sword // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. Vol. 3. P. 745–756.
3. Allaire A.D., Ballenger K.A., Wells S.R. et al. Placental apoptosis in preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 96. P. 271–276.
4. Ashton S.V., Whitley G.S., Dash P.R. et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 102–108.
5. Brown S.B., Savill J. Phagocytosis triggers macrophage release of Fas ligand and induces apoptosis of bystander leukocytes // *J. Immunol.* 1999. Vol. 162. P. 480–485.
6. Calucci L., Pinzino C., Zandomenighi M. et al. Effects of gamma-irradiation on the free radical and antioxidant contents in nine aromatic herbs and spices // *J. Agric. Food. Chem.* 2003. Vol. 12. № 4. P. 927–934.
7. Cheng J., Zhou T., Liu C. et al. Protection from Fas-mediated apoptosis by soluble form of the Fas molecule // *Science.* 1994. Vol. 263. P. 1759–1762.
8. Ehrhardt H., Fulda S., Schmid I. et al. TRAIL induced survival and proliferation in cancer cells resistant towards TRAIL-induced apoptosis mediated by NF- κ B // *Oncogene.* 2003. Vol. 22. P. 3842–3852.
9. Hammer A., Blaschitz A., Daxbock C. et al. Fas and Fas-ligand are expressed in the uteroplacental unit of firsttrimester pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 41. P. 41–51.
10. Ishihara N., Matsuo H., Murakoshi H. et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterinegrowth retardation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 186. P. 158–166.
11. Itoh N., Nagata S. A novel protein domain required for apoptosis. Mutational analysis of human Fas antigen // *Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. P. 10932–10937.
12. Jiang S.P., Vacchio M.S. Multiple mechanisms of peripheral T cell tolerance to the fetal allograft // *J. Immunol.* 1998. Vol. 160. P. 3086–3090.
13. Kauma S.W., Huff T.F., Hayes N. et al. Placental Fas ligand expression is a mechanism for maternal immune tolerance to the fetus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 2188–2194.
14. Kim S., Ryu H., Yang J. et al. Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia // *J. Korean Med. Sci.* 2004. Vol. 19. P. 688–692.
15. Krauss T., Kuhn W., Lakoma C. et al. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 177. № 2. P. 443–449.
16. Mor G., Abrahams V.M. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003. Vol. 1. P. 119–120.
17. Mor G., Gutierrez L.S., Eliza M. et al. Fas-fas ligand system-induced apoptosis in human placenta and gestational trophoblastic disease // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998. Vol. 40. P. 89–94.
18. Pimentel-Muinis F.X., Seed B. Regulated commitment of TNF receptor signaling: a molecular switch for death or activation // *Immunity.* 1999. Vol. 11. P. 783–793.
19. Phillips T.A., Ni J., Pan G. et al. TRAIL (Apo-2L) and TRAIL Receptors in Human Placentas: Implications for Immune Privilege // *J. Immunol.* 1999. Vol. 162. P. 6053–6059.
20. Phocas I., Rizos D., Papoulias J. et al. A comparative study of serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in preeclampsia // *J. Perinatol.* 2000. Vol. 20. P. 114–119.
21. Sheridan J.P., Marsters S.A., Pitti R.M. et al. Control of TRAIL-induced apoptosis by a family of signaling and decoy receptors // *Science.* 1997. Vol. 277. P. 818.
22. Siegel R.M., Frederiksen J.K., Zacharias D.A. et al. Fas preassociation required for apoptosis signaling and dominant inhibition by pathogenic mutations // *Science.* 2000. Vol. 288. P. 2354–2357.
23. Tafuri A., Alferink J., Moller P. et al. T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy // *Science.* 1995. Vol. 270. P. 630–633.
24. Uckan D., Steele A., Cherry A. et al. Trophoblasts express Fas ligand: proposed mechanism for immune privilege in placenta and maternal invasion // *Mol. Hum. Reprod.* 1997. Vol. 3. P. 655–662.
25. Zamai L. Natural killer (NK) cell-mediated cytotoxicity: differential use of TRAIL and Fas ligand by immature and mature primary human NK cells // *J. Exp. Med.* 1998. Vol. 188. № 12. P. 2375–2380.

Представлена академиком РАМН Э. К. Айламазяном