

## РОЛЬ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ТРАНСПЛАЦЕНТАРНОЙ ПЕРЕДАЧЕ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ КОРИ

Шмитько А.Д.<sup>1</sup>, Костинов М.П.<sup>1,2</sup>, Полищук В.Б.<sup>1</sup>, Сависько А.А.<sup>3</sup>,  
Васильева Г.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на Дону, Россия

**Резюме.** Факторы ангиогенеза (VEGF, Ang-1, TGF- $\beta$ ) влияют на формирование, развитие и функционирование эндотелиальных клеток сосудов, входящих в структуру гистологического плацентарного барьера и участвующих в трансплацентарной передаче веществ. Целью исследования явилось изучение взаимосвязи концентрации VEGF, Ang-1, TGF- $\beta$  и уровня трансплацентарных IgG-антител к вирусу кори в пуповинной крови детей, рожденных матерями с плацентарной недостаточностью. В венозной крови 32 женщин с неосложненной беременностью и 34 – с плацентарной недостаточностью, а также пуповинной крови их новорожденных методом ИФА был исследован уровень IgG-антител к вирусу кори и концентрация факторов ангиогенеза (VEGF, Ang-1, TGF- $\beta$ ). В пуповинной крови серонегативных к вирусу кори младенцев, рожденных женщинами с плацентарной недостаточностью, установлен одинаково низкий уровень VEGF, снижение концентрации Ang-1 (1,6 раза) и повышение TGF- $\beta$  (2,7 раза) по сравнению с серопозитивными новорожденными. У аналогичной группы детей от матерей с физиологическим течением беременности уровень данных факторов не отличался от таковых у новорожденных, имеющих протективные антитела к кори. При неосложненном течении беременности трансплацентарная передача IgG к вирусу кори находится в прямой зависимости от наличия специфических антител у женщины, при плацентарной недостаточности дисбаланс в системе факторов ангиогенеза может способствовать нарушению механизмов трансмиссии IgG-антител к вирусу кори от матери плоду.

**Ключевые слова:** корь, вакцинация, факторы ангиогенеза, VEGF, Ang-1, TGF- $\beta$ , трансплацентарные антитела, новорожденные

### Адрес для переписки:

Шмитько Анна Дмитриевна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин  
и сывороток имени И.И. Мечникова»  
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.  
Тел.: 8 (495) 917-41-49.  
E-mail: violadellanna@gmail.com

### Address for correspondence:

Shmitko Anna D.  
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera  
105064, Russian Federation, Moscow,  
Malyy Kazenny lane, 5a.  
Phone: 7 (495) 917-41-49.  
E-mail: violadellanna@gmail.com

### Образец цитирования:

А.Д. Шмитько, М.П. Костинов, В.Б. Полищук,  
А.А. Сависько, Г.В. Васильева «Роль факторов  
ангиогенеза в трансплацентарной передаче антител  
к вирусу кори» // Медицинская иммунология, 2019.  
Т. 21, № 5. С. 877-884.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-877-884  
© Шмитько А.Д. и соавт., 2019

### For citation:

A.D. Shmitko, M.P. Kostinov, V.B. Polishchuk, A.A. Savisko,  
G.V. Vasilyeva "Role of angiogenic factors for transplacental  
transfer of the measles antibodies", Medical Immunology  
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 5,  
pp. 877-884.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-877-884  
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-877-884

## ROLE OF ANGIOGENIC FACTORS FOR TRANSPLACENTAL TRANSFER OF THE MEASLES ANTIBODIES

Shmitko A.D.<sup>a</sup>, Kostinov M.P.<sup>a,b</sup>, Polishchuk V.B.<sup>a</sup>, Savisko A.A.<sup>c</sup>,  
Vasilyeva G.V.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> First Moscow State I. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Abstract.** Angiogenesis factors (VEGF, Ang-1, TGF- $\beta$ ) influence production, development and functioning of vascular endothelium that are part of the placental barrier structure and are involved into transplacental transfer of different substances. The aim of this study was to study the relationship between VEGF, Ang-1, and TGF- $\beta$  concentrations, and the levels of transplacental IgG-antibodies to the measles virus in cord blood of children born to mothers with placental insufficiency. Patients and methods: venous blood was taken from 32 women with uncomplicated pregnancies, and 34 samples from pregnant women with placental insufficiency, as well as umbilical blood of their newborns, the level of IgG-antibodies to measles and the concentration of some angiogenic factors (VEGF, Ang-1, TGF- $\beta$ ) examined by ELISA techniques. The following results were obtained: in a cord blood of infants seronegative for the measles virus, born to women with placental insufficiency, showed uniformly low VEGF levels, decreased Ang-1 concentration (1.6) and increased TGF- $\beta$  concentration (2.7) as compared to seropositive newborns. In a similar group of children from mothers with physiological pregnancy, the level of these factors did not differ from those in newborns with protective antibodies to measles. Conclusion: in physiological pregnancy, transplacental transmission of IgG-antibodies to the measles virus is directly dependent on the presence of specific antibodies in a woman; in case of placental insufficiency, an imbalance in the system of angiogenic factors may promote disturbances of transmission mechanisms for IgG measles-specific antibodies from mother to the fetus.

*Keywords:* measles, vaccination, angiogenesis factors, VEGF, Ang-1, TGF- $\beta$ , transplacental antibodies, newborns

### Введение

В довакцинальный период «иммунологический опыт» в человеческой популяции приобретался в процессе заболеваемости, особенно в детском возрасте. Такая инфекция, как корь, была одной из основных причин смертности среди детей раннего возраста. С развитием цивилизации и прогрессом профилактической иммунологии был внедрен более контролируемый и безопасный способ индукции иммунологической памяти путем вакцинации. Однако исследования показывают, что иммунитет, сформировавшийся в результате иммунизации, сохраняется менее длительно, чем после перенесенного заболевания, а процесс образования поствакцинальных антител подвержен влиянию различных факторов [4, 7, 19]. Поэтому в ряде случаев вакцинации, проведенной в детском возрасте в декретированные сроки, может быть недостаточно для формирования стойкой пожизненной защиты, и необходимо проведение курсов повторной иммунизации [6]. Это особенно актуально в последние годы, когда на территории стран Европы и в России стали возникать вспышки коревой инфекции как среди взрослого, так и детского населения, а также у детей до года [3, 17, 20, 24].

Считается, что дети первого года жизни невосприимчивы к вирусу кори, поскольку внутриутробно получают IgG-антитела от матери. Однако, согласно литературным данным, трансплацентарная передача антител находится в прямой зависимости от уровней общего и специфических IgG-антител, подклассов IgG, природы антигена, гестационного возраста новорожденного, состояния плаценты [21]. Таким образом, важными моментами в обеспечении пассивного иммунитета у детей в возрасте до 12 месяцев (срок проведения первой вакцинации против кори) являются: состояние здоровья матери, ее прививочный анамнез, наличие защитных антител в отношении данной инфекции, течение беременности и срок рождения ребенка (состояние доношенности). В ранее выполненных исследованиях было показано, что при наличии у матери во время беременности таких патологий, как плацентарная недостаточность и внутриутробная инфекция, ребенок может оказаться серонегативным к вирусу кори в 27,9 и 32,6% соответственно; а в случае передачи протективных IgG-антител в низкой концентрации их количества может быть недостаточно для полноценной

защиты ребенка в течение первого года жизни [1, 5, 11].

Трансплацентарная передача иммуноглобулинов класса G осуществляется благодаря наличию неонатальных Fc-рецепторов (FcRn), расположенных на клетках плацентарного барьера, а именно на клетках синцитиотрофобласта (СТБ) и эндотелиальных клетках сосудов плаценты. Предполагается, что антитела, присутствующие в высокой концентрации в крови матери, поглощаются на поверхности СТБ путем пиноцитоза, а затем связываются с неонатальным рецептором в закисленной среде эндосом. Связанные антитела транспортируются к базолатеральной поверхности, где высвобождаются при контакте с кровью плода [16, 17, 22].

Таким образом, состояние плаценты играет ключевую роль в эффективности передачи антител от матери плоду. Правильное развитие плаценты напрямую зависит от удачной инвазии трофобласта, а также процессов васкулогенеза, то есть образования сосудов из мезодермальных клеток-предшественников, и ангиогенеза – создания новых сосудов из уже существующих [14]. Все стадии развития плаценты контролируются различными цитокинами и ростовыми факторами, образующими ее цитокиновую сеть [8, 9]. В качестве более изученных и значимых в регуляции ангиогенеза можно выделить: фактор ро-

ста эндотелия сосудов (VEGF), белок семейства ангиопоэтинов – ангиопоэтин-1 (Ang-1), а также трансформирующий фактор роста (TGF-β), являющийся супрессорным цитокином и обладающий мощным антиангиогенным и проапоптогенным действием. Данные факторы влияют на формирование, развитие и функционирование эндотелиальных клеток сосудов, входящих в структуру гистологического плацентарного барьера и участвующих в трансплацентарной передаче веществ. Существуют исследования, показывающие их значимую роль в формировании таких патологий беременности, как гестоз и плацентарная недостаточность [9, 12, 13, 18, 23]. Таким образом, можно предположить влияние данных факторов и на трансплацентарную передачу IgG-антител от матери плоду. **Целью данного исследования** явилось изучение взаимосвязи концентрации факторов ангиогенеза (VEGF, Ang-1, TGF-β) и уровня трансплацентарных IgG-антител к вирусу кори в пуповинной крови детей, рожденных матерями с плацентарной недостаточностью.

## Материалы и методы

В исследование участвовали 66 пар мать – новорожденный. Осуществлен анализ 66 сывороток цельной венозной крови рожениц (возраст 26-35 лет), по данным анамнеза не болевших корью

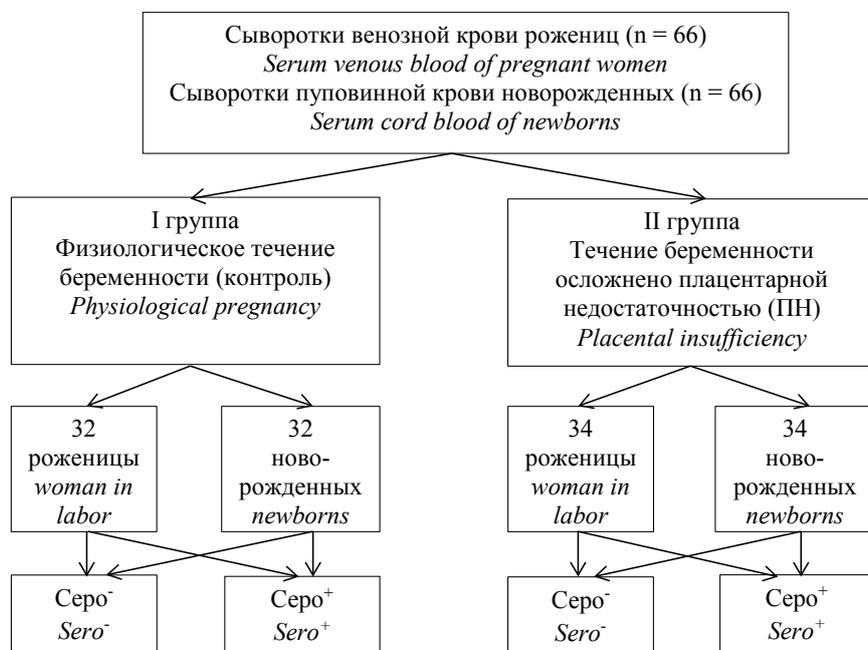
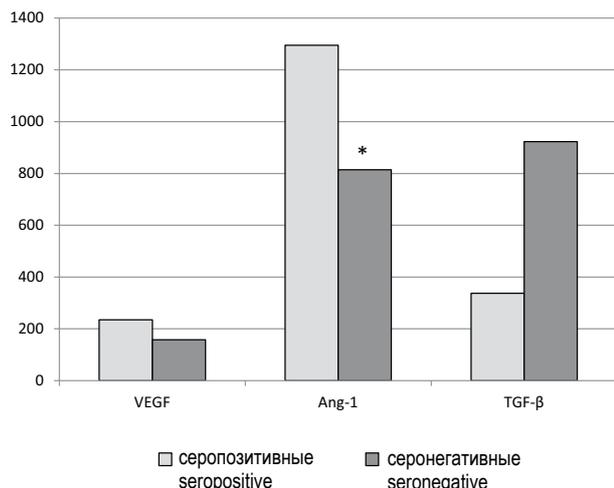


Рисунок 1. Группы наблюдения и материалы исследования

Figure 1. Observation groups and study material

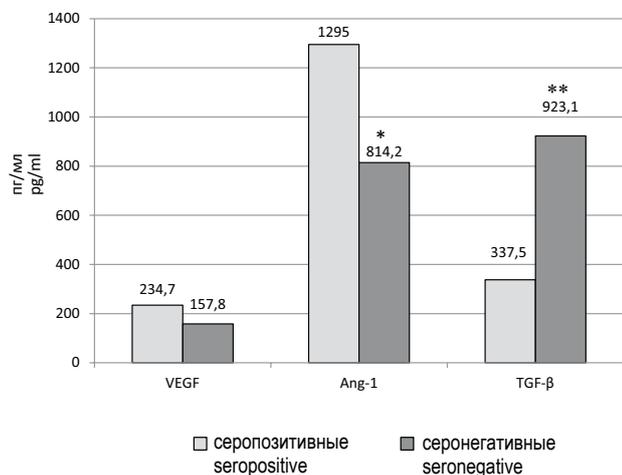


**Рисунок 2. Содержание факторов ангиогенеза в пуповинной крови серонегативных и серопозитивных к вирусу кори новорожденных при плацентарной недостаточности у матерей**

Примечание. Значимость различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей: \* – между серо (-) новорожденными при сравнении Ang-1; \*\* – между серо (-) и серо (+) новорожденными при сравнении TGF-β.

Figure 2. The factors of angiogenesis in the umbilical blood of seronegative and seropositive to the measles virus of newborns during the placental insufficiency at pregnancy

Note.  $p < 0.05$ : \*, between seronegative newborns, comparing Ang-1; \*\*, between seronegative newborns, comparing TGF-β.



**Рисунок 3. Содержание факторов ангиогенеза в пуповинной крови серонегативных и серопозитивных к вирусу кори новорожденных при физиологическом течении беременности матерей**

Примечание.  $p > 0,05$  – при сравнении показателей во всех группах.

Figure 3. Factors of angiogenesis in the umbilical blood of seronegative and seropositive to the measles virus of newborns during the physiological pregnancy

Note.  $p > 0.05$ , comparing indicators in all groups.

и вакцинированных от данной инфекции в декретированные сроки. Также оценено 66 образцов сывороток пуповинной крови их новорожденных (гестационный возраст  $\geq 37$  недель). Забор крови, все клинические и иммунологические исследования проводились после получения письменного информированного согласия. Забор пуповинной крови новорожденного производился в начале третьего периода родов (после рождения плода); цельной венозной крови роженицы – во время родов (до рождения плода). С целью выявления соматической патологии матери, нарушения течения беременности и родов, патологии новорожденного осуществлен сбор терапевтического, акушерско-гинекологического анамнеза женщин, анализ состояния новорожденных, исследование последа. Постановка диагноза и наблюдение за пациентами проводились совместно с врачами акушером-гинекологом и неонатологом. В зависимости от особенностей течения беременности были сформированы следующие группы: I – 32 женщины с физиологическим течением беременности и их новорожденные; II – 34 женщины, беременность которых была осложнена плацентарной недостаточностью (ПН), их новорожденные. В последующем новорожденные и их матери в зависимости от уровня антител к вирусу кори были разделены на серонегативных (серо<sup>-</sup>,  $< 0,18$  МЕ/мл) и серопозитивных (серо<sup>+</sup>,  $\geq 0,18$  МЕ/мл) – соответственно, без протективных антител и имеющие IgG-антитела к коревой инфекции в защитных значениях (рис. 1).

Уровень IgG-антител к вирусу кори в пуповинной крови новорожденных и венозной крови рожениц определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя наборы реагентов «ВектоКорь – IgG» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия), согласно инструкции. Концентрацию цитокинов и ростовых факторов: фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ангиопоэтина-1 (Ang-1), трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), в пуповинной крови новорожденных и венозной крови рожениц, оценивали в ИФА, применяя коммерческие тест-системы «VEGF – ИФА – БЕСТ» («Вектор-Бест»), Quantikine ELISA Human Angiopoietin-1 (R&D Systems), Platinum ELISA Human TGF- $\beta$ 1 (eBioscience) соответственно.

Математическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica for Windows 2010, Biostat. Для описания результатов были рассчитаны медиана и интерквартильный размах – Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). Для сравнения значений показателей были использованы методы непараметрической статистики: U-критерий Манна–

Уитни для оценки статистической значимости различий показателей 2 выборок; критерий Краскела–Уоллиса – для сравнения 3 и более групп по одному признаку; таблицы сопряженности ( $\chi^2$ , а также  $\chi^2$  с поправкой по Йейтсу для групп ниже 10). Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Был проведен комплексный анализ содержания ангиогенных факторов в пуповинной крови серонегативных и серопозитивных к вирусу кори младенцев, рожденных женщинами с плацентарной недостаточностью (ПН), а также матерями с неосложненной беременностью (рис. 2).

Исследование выявило, что при плацентарной недостаточности у серопозитивных к вирусу кори новорожденных уровни ангиогенных факторов были следующими: VEGF 234,7 (39,4–711,2) пг/мл, Ang-1 1295 (1268–1515) пг/мл, TGF- $\beta$  337,5 (204–807,3) пг/мл. У младенцев, не имеющих протективных IgG-антител, значения показателей составляли: VEGF 157,8 (110–194,3) пг/мл, Ang-1 814,2 (738,7–1129) пг/мл, TGF- $\beta$  923,1 (808,6–966,1) пг/мл.

Изучение концентрации факторов ангиогенеза, проведенное в группе младенцев, рожденных матерями с физиологической беременностью, показало у серопозитивных к вирусу кори: VEGF 668,5 (459,9–1391,5) пг/мл, Ang-1 1045 (992,4–1366) пг/мл, TGF- $\beta$  440,7 (49,5–693,2) пг/мл; у серонегативных: VEGF 505,5 (410,3–1172,1) пг/мл, Ang-1 935,8 (857,3–990,9) пг/мл, TGF- $\beta$  268,8 (133–351) пг/мл (рис. 3).

Уровни проангиогенных (VEGF, Ang-1) и антиангиогенного (TGF- $\beta$ ) факторов у серонегативных и серопозитивных к вирусу кори младенцев, рожденных матерями с физиологическим течением беременности, статистически значимо не различались.

Аналогичный анализ, проведенный у детей, рожденных женщинами с плацентарной недостаточностью, а также сравнение пар мать – новорожденный с патологической и неосложненной беременностью между собой выявили некоторые отличия.

Уровень VEGF у серонегативных (157,8 (110,0–194,3) пг/мл) к вирусу кори новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью не отличался от такового у серопозитивных (234,7 (39,4–711,2) пг/мл) и в обоих случаях был значимо ниже, чем у аналогичных групп детей, рожденных матерями с физиологическим течением беременности (505,45 (410,3–1172,1) пг/мл и 668,5 (459,9–1391,5) пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Концентрация Ang-1 у серонегативных младенцев от матерей с ПН (814,2 (738,7–1129,0)

пг/мл) была ниже, чем у серопозитивных (1295 (1268,0–1515,0) пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Сравнительный анализ данного параметра в группах с плацентарной недостаточностью и физиологической беременностью не выявил значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Концентрация TGF- $\beta$  у серонегативных к вирусу кори младенцев из группы с ПН составляла 923,1 (808,6–966,1) пг/мл, что достоверно выше, чем у серопозитивных (337,5 (204,0–807,3) пг/мл), а также у аналогичной когорты новорожденных от матерей с неосложненной беременностью (268,8 (133–351) пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

IgG-антитела – основной фактор гуморальной защиты ребенка первых месяцев жизни и единственный класс иммуноглобулинов, способный преодолевать плацентарный барьер [21]. Транспорт IgG-антител через плаценту осуществляется благодаря наличию неонатальных рецепторов FcRn, главная функция которых заключается в защите IgG от катаболизма после интернализации клеткой и обеспечении перехода через эпителиальный (синцитиотрофобласт) и эндотелиальный барьеры, вовлеченные в трансмиссию IgG от матери плоду во время беременности [16, 17, 22].

В ранее проведенных работах было показано, что наличие у матери во время беременности плацентарной недостаточности повышает риск рождение ребенка, серонегативного к вирусу кори, в 2,5 раза [1]. Однако механизмы, лежащие в основе данной закономерности, изучены не были.

Трансплацентарная передача IgG-антител, опосредованная деятельностью FcRn-рецептора, процесс активный, следовательно, можно предположить, что механизмы, приводящие к энергетическому дефициту, в том числе лежащие в основе плацентарной недостаточности, могут отразиться на уровне материнских антител у плода. Данные исследований свидетельствуют, что многие сосудистые нарушения фетоплацентарного комплекса обусловлены действием ангиогенных белков и цитокинов, в том числе VEGF, Ang-1, TGF- $\beta$  [9, 18]. Указанные факторы влияют на формирование, развитие и функционирование эндотелиальных клеток сосудов, входящих в структуру гистологического плацентарного барьера и участвующих в трансплацентарной передаче веществ, в том числе иммуноглобулинов класса G.

В ходе проведенного исследования установлено, что при плацентарной недостаточности регистрировалось снижение уровня VEGF в пуповинной крови как серонегативных, так и серопозитивных к вирусу кори новорожденных. Од-

нако в случае серопозитивных младенцев такой результат мог нивелироваться благодаря высоким значениям Ang-1 и адекватному, относительно результатов, полученных при неосложненной беременности, уровню TGF- $\beta$ . В то же время у серонегативных новорожденных уровень Ang-1 был достоверно ниже, чем у серопозитивных, а значения TGF- $\beta$  – выше.

Таким образом, у серонегативных новорожденных при плацентарной недостаточности наблюдался сдвиг баланса исследуемых белков: снижение показателей ангиогенеза (VEGF, Ang-1) и повышение секреции TGF- $\beta$ , обладающего мощным антиангиогенным и проапоптогенным действием, что могло приводить к более выраженным сосудистым нарушениям в системе фетоплацентарного комплекса и срыву защитных компенсаторных механизмов. Следовательно, такие процессы могут сопровождаться снижением энергетических ресурсов и нарушением механизмов активного трансплацентарного транспорта, в том числе IgG-антител.

Также, исходя из результатов исследования, можно предположить, что для трансплацентарной передачи IgG-антител от матери плоду имеет значение не секреция клетками плаценты конкретного сосудистого фактора, а совместное действие нескольких показателей. При этом, вероятно, у матерей с плацентарной недостаточности во время беременности, родивших серопозитивных к вирусу кори новорожденных, отмечается действие механизмов, направленных на компенсацию патологического состояния, а у серонегативных – срыв механизмов компенсации, приводящий к дисбалансу сосудистых факторов и цитокинов.

Следовательно, несмотря на наличие в крови беременной IgG-антител к вирусу кори в защит-

ных количествах, в случае возникновения у женщины в период гестации плацентарной недостаточности даже доношенный ребенок, рожденный ею, может оказаться восприимчивым к указанной инфекции. Поэтому тактика вакцинации таких детей должна отличаться от общепринятой в детской популяции и соответствовать, например, ранее разработанным подходам по иммунизации пациентов с нарушенным состоянием здоровья [2, 4, 10].

## Заключение

В пуповинной крови младенцев, не имеющих протективных значений трансплацентарных IgG-антител к вирусу кори, рожденных матерями с плацентарной недостаточностью во время беременности, обнаружен дисбаланс в системе факторов, регулирующих ангиогенез, характеризующийся снижением концентраций проангиогенных факторов – VEGF, Ang-1 и, соответственно, увеличением содержания антиангиогенного фактора TGF- $\beta$ . В парах мать – новорожденный с физиологическим течением беременности у аналогичной группы младенцев, серонегативных к вирусу кори, уровень проангиогенных и антиангиогенных факторов не отличался от таковых у новорожденных, имеющих протективные антитела к указанной инфекции. Данный факт свидетельствует о том, что при неосложненном течении беременности трансплацентарная передача иммуноглобулинов класса G находится в прямой зависимости от наличия специфических антител у женщины, а при плацентарной недостаточности дисбаланс в системе факторов, регулирующих ангиогенез, может способствовать нарушению механизмов трансмиссии IgG-антител к вирусу кори от серопозитивных матерей плоду.

## Список литературы / References

1. Бочарова И.И., Костинов М.П., Новикова С.В., Шмитко А.Д., Обидина А.А., Цивцивадзе Е.Б. Трансплацентарные антитела к вирусу кори у новорожденных при различном течении беременности у их матерей // Российский вестник акушера-гинеколога, 2014. Т. 2, № 14. С. 14-18. [Bocharova I.I., Kostinov M.P., Novikova S.V., Shmitko A.D., Obidina A.A., Tsivtsivadze E.B. Transplacental antibodies to measles virus in neonatal infants during different pregnancies in their mothers. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynaecologist*, 2014, Vol. 2, no. 14, pp. 14-18. (In Russ.)]
2. Зверев В.В., Хаитов Р.М. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с. [Zverev V.V., Khaitov R.M. Vaccines and vaccination. National leadership. Brief Edition. Ed. by V.V. Zverev, R.M. Khaitov]. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 640 p.
3. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-апрель 2018 г. (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: [http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=10158](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10158) (дата обращения: 18.02.19). [Infectious morbidity in the Russian Federation for January-April 2018 (according to form No. 1 "Information on infectious and parasitic diseases") [Electronic resource]. Access mode: [http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=10158](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10158) (date of the application: 18.02.19)].

4. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей. 4-е изд. М.: Медицина для всех, 2013. 431 с. [Kostinov M.P. Vaccination of children with impaired health: a practical guide for doctors. 4<sup>th</sup> edition]. Moscow: Medicine for All, 2013. 431 p.
5. Костинов М.П., Шмитко А.Д., Бочарова И.И., Черданцев А.П., Сависько А.А., Полищук В.Б. Уровень IgG-антител к вирусу кори в пуповинной крови новорожденных с учетом возраста матерей // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2014. № 3. С. 30-34. [Kostinov M.P., Shmitko A.D., Bocharova I.I., Cherdantsev A.P., Savisko A.A., Polishchuk V.B. Measles virus-specific IgG-antibodies level in umbilical cord blood according to the maternal age. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2014, no. 3, pp. 30-34. (In Russ.)]
6. Костинов М.П., Шмитко А.Д., Соловьева И.Л., Сависько А.А., Полищук В.Б., Рыжов А.А., Черданцев А.П. Необходима ли третья доза вакцины против кори – взгляд иммунолога // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2016. № 5. С. 88-94. [Kostinov M.P., Shmitko A.D., Solovyeva I.L., Savisko A.A., Polishchuk V.B., Ryzhov A.A., Cherdantsev A.P. Is a third dose of measles vaccine necessary – an immunologist's view. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2016, no. 5, pp. 88-94. (In Russ.)]
7. Костинов М.П., Шмитко А.Д., Соловьева И.Л., Сависько А.А., Черданцев А.П. Защищены ли от кори дети с аллергическими заболеваниями и часто болеющие после ревакцинации // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2017. Т. 4, № 96. С. 140-145. [Kostinov M.P., Shmitko A.D., Solovyeva I.L., Savisko A.A., Cherdantsev A.P. Are children with allergic diseases and sickly children resistant to measles after revaccination? *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatric. Speransky Journal*, 2017, Vol. 4, no. 96, pp. 140-145. (In Russ.)]
8. Соколов Д.И., Колобов А.В., Лесничная М.В., Костючек И.Н., Баля К.В., Аржанова О.Н., Кветной И.М., Сельков С.А. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 4-5. С. 347-352. [Sokolov D.I., Kolobov A.V., Lesnichnaya M.V., Kostyuchek I.N., Balya K.V., Arzhanova O.N., Kvetnoy I.M., Selkov S.A. Role of pro-and antiangiogenic factors in placental development. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 4-5, pp. 347-352. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-347-352.
9. Соколов Д.И., Сельков С.А. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты: монография. СПб.: Н-Л, 2012. 208 с. [Sokolov D.I., Selkov S.A. Immunological control of the formation of vascular network of a placenta: monograph]. St. Petersburg: N-L, 2012. 208 p.
10. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск: УлГУ, 2006. 295 с. [Solovyeva I.L., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Features of vaccination of children with a modified premorbid background against hepatitis B, measles, and mumps]. Ulyanovsk: Ulyanovsk State University, 2006. 295 p.
11. Шмитко А.Д., Костинов М.П., Бочарова И.И., Сависько А.А., Магаршак О.О., Полищук В.Б. Трансплацентарные IgG к вирусу кори в пуповинной крови у новорожденных разных регионов Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2015. № 1. С. 52-57. [Shmitko A.D., Kostinov M.P., Bocharova I.I., Savisko A.A., Magarshak O.O., Polishchuk V.B. Transplacental IgG against measles virus in umbilical blood of neonates from various regions of Russian Federation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2015, no. 1, pp. 52-57. (In Russ.)]
12. Barut F., Barut A., Gun B.D., Ozdamamr S. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *J. Diagn. Pathol.*, 2010, no. 5, p. 24.
13. Borrás D., Perales-Puchalt A., Ruiz Sacedón N., Perales A. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2014, Vol. 34, no. 3, pp. 218-220.
14. Charnock-Jones D.S., Kaufmann P., Mayhew T.M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta*, 2004, Vol. 25, no. 2-3, pp. 103-113.
15. ECDC: Check your vaccination status before the holiday season [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-check-your-vaccination-status-holiday-season> (дата обращения: 18.02.19). [ECDC: Check your vaccination status before the holiday season [Electronic resource]. Access mode: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-check-your-vaccination-status-holiday-season> (date of the application: 18.02.19)].
16. Einarsdottir H.K., Selman M.H.J., Kapur R., Scherjon S., Koeleman C.A.M., Deelder A.M., van der Schoot C.E., Vidarsson G., Wuhler M. Comparison of the Fc glycosylation of fetal and maternal immunoglobulin G. *Glycoconj. J.*, 2013, Vol. 30, no. 2, pp. 147-157.
17. Ellinger I., Fuchs R. hFcRn-mediated transplacental immunoglobulin G transport: Protection of and thrust to the human fetus and newborn. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2012, Vol. 162, no. 9-10, pp. 207-213.
18. Enquobahrie D.A., Williams M.A., Qiu C., Woelk G.B., Mahomed Kassam. Maternal plasma transforming growth factor-beta1 concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant Zimbabwean women. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2005, no. 17, pp. 343-348.
19. For Healthcare Professionals [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html> (дата обращения: 18.02.19). [For Healthcare Professionals [Electronic resource]. Access mode: URL: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html> (date of the application: 18.02.19)].

20. Monthly measles and rubella monitoring report [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/measles-rubella-monthly-monitoring-report-november-2018.pdf> (дата обращения: 18.02.19). [Monthly measles and rubella monitoring report [Electronic resource]. Access mode: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/measles-rubella-monthly-monitoring-report-november-2018.pdf> (date of the application: 18.02.19)].

21. Palmeira P., Quinello C., Silveira-Lessa A.L., Zago C.A., Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies (review article). *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, 985646. doi: 10.1155/2012/985646.

22. Saji F., Samejima Y., Kamiura S., Koyama M. Dynamics of immunoglobulins at the fetomaternal interface. *J. Reprod. Med.*, 1999, Vol. 4, no. 2, pp. 81-89.

23. Semczuk-Sikora A., Krzyzanowski A., Stachowicz N., Robak J., Kraczkowski J., Kwiatek M., Semczuk M. Maternal serum concentration of angiogenic factors: PIGF, VEGF and VEGFR-1 and placental volume in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Ginekologia Polska*, 2007, Vol. 78, no. 10, pp. 783-786.

24. World Health Organization. Measles cases hit record high in the European Region [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2018/measles-cases-hit-record-high-in-the-european-region> (дата обращения: 18.02.19). [World Health Organization. Measles cases hit record high in the European Region [Electronic resource]. Access mode: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2018/measles-cases-hit-record-high-in-the-european-region> (date of the application: 18.02.19)].

---

**Авторы:**

**Шмитько А.Д.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Костинов М.П.** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; профессор кафедры эпидемиологии ИПО ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Полищук В.Б.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Сависько А.А.** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Васильева Г.В.** — младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Authors:**

**Shmitko A.D.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Kostinov M.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Science Worker of Russia, Head, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Professor, Department of Epidemiology, First Moscow State I. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

**Polyschuk V.B.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Savisko A.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Vasilyeva G.V.**, Junior Research Associate, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation