

Д.Е. Галкина, Т.А. Макаренко, Д.В. Окладников



Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Российская Федерация

Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности

В данной статье представлен обзор зарубежных и отечественных данных (Web of Science, e-LIBRARY, Scopus, PubMed) за период 1998–2021 гг., посвященных системе иммунной защиты матери и плода во время нормальной и патологически протекающей беременности. По результатам анализа литературных данных были выявлены изменения, происходящие на уровне клеточного и гуморального иммунитета, а также описаны механизмы работы врожденного и адаптивного иммунитета, системы комплемента при таких патологиях беременности, как невынашивание, угроза прерывания, преэклампсия, инфекционные осложнения. Сложно устроенная система защиты от отторжения плода является определенным регулирующим фактором в поддержании иммунологического баланса во время всего периода гестации, а нарушение в его работе лежит в основе формирования осложнений раннего и позднего послеродового периода, а также неонатальных патологий.

Ключевые слова: беременность, имплантация, врожденный иммунитет, трофобласт, T-лимфоциты, $\gamma\delta$ T-клетки, система комплемента, преэклампсия

Для цитирования: Галкина Д.Е., Макаренко Т.А., Окладников Д.В. Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности. Вестник РАМН. 2022;77(1):13–24. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1507>

13

Введение

В настоящее время общепризнано, что успешная беременность требует фетопротективной иммунной системы матери, однако до сих пор до конца не изучены некоторые соматические, акушерские и главным образом факторы иммунной системы беременной женщины, способствующие нормально протекающей беременности и неосложненному течению послеродового периода, а также исключают формирование перинатальной патологии [1]. Важно понимать, что при нормально протекающей беременности достигается и поддерживается тонкий иммунологический баланс, при котором иммунная система матери переносит полуаллогенный плод, но сохраняет иммунитет против инфекционных агентов [2]. Однако эта иммунологическая парадигма может приводить к повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям как во время беременности, так и в послеродовом периоде.

Воспалительный процесс, вызванный определенными инфекционными агентами, а также некоторые неинфекционные осложнения беременности (преэклампсия (ПЭ), фетоплацентарная недостаточность, гестационный сахарный диабет) могут нарушить иммунологическое равновесие в системе взаимодействия плацента–плод и, в свою очередь, привести к состоянию неконтролируемого воспаления, активации иммунитета и дисрегуляции с трагическими последствиями для здоровья матери и плода [3].

Однако для объяснения механизмов иммунологической защиты необходимо четко понимать, что беременность — это состояние, при котором необходима высокая, зависящая от триместра пластичность иммунной системы матери, для того чтобы уравновесить иммуносупрессию негативных реакций по отношению к плоду и повысить резистентность к воздействию инфекционных агентов [3, 4].

D.E. Galkina, T.A. Makarenko, D.V. Okladnikov

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky,
Krasnoyarsk, Russian Federation

Immunological Aspects of Normal and Pathological Pregnancy

This article presents an overview of foreign and domestic data (Web of Science, e-LIBRARY, Scopus, PubMed) for the period 1998–2021, devoted to the system of immune protection of the mother and fetus during normal and pathologically occurring pregnancy. According to the results of the analysis of the literature data, changes occurring at the level of cellular and humoral immunity were revealed, and the mechanisms of innate and adaptive immunity, complement systems in such pathologies of pregnancy as miscarriage, threat of termination, preeclampsia, infectious complications were described. A complex system of protection against fetal rejection is a certain regulatory factor in maintaining the immunological balance during the entire gestation period, and a violation in its work underlies the formation of complications of the early and late postpartum period, as well as neonatal pathologies.

Keywords: pregnancy, implantation, innate immunity, trophoblast, T-lymphocytes, $\gamma\delta$ T cells, complement system, preeclampsia

For citation: Galkina DE, Makarenko TA, Okladnikov DV. Immunological Aspects of Normal and Pathological Pregnancy. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022;77(1):13–24. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1507>

Иммунологические особенности взаимодействия матери и плода

Имплантация как первый этап беременности представляет собой динамический процесс, при котором полуаллогенный эмбрион «информирует» о своем присутствии в матке и должен быть распознан и адекватно воспринят иммунной системой матери. В то же время материнские иммунные клетки должны иметь способность вырабатывать определенную защитную реакцию против бактерий или патогенов, которые могут нанести вред плоду [4]. При интерстициальной (инвазивной) имплантации и гемохориальном типе плаценты формируются две поверхности контакта: первая — базальный слой эндометрия матери и плода, при этом происходит установление взаимосвязи материнской клетки иммунной системы с цитотрофобластом; под второй поверхностью контакта на более поздних сроках беременности понимается взаимосвязь между ворсинами хориона и материнской кровью, в которой циркулируют иммунокомпетентные клетки [5].

Определяющую роль в формировании иммунологической толерантности в системе мать—плод играют клетки иммунной системы матери, участвующие в трансформации эндометрия перед имплантацией бластоцисты. Следует помнить, что существуют налаженные иммунологические механизмы взаимодействия между плацентой и трофобластом, которые обеспечивают нормальное течение беременности, тогда как при патологической беременности (преэклампсии, воспалительных осложнениях, невынашивании) все алгоритмы взаимодействия двух этих иммунных систем остаются еще недостаточно изученными [6].

После того как происходит адгезия бластоцисты к эндометрию, начинается этап формирования трофобласта, при этом клетки трофоэктодермы дифференцируются на синцитио- и цитотрофобласт, имеющие разные функциональные свойства. Так, синцитиотро-

фобласт лежит в основе образования ворсинчатого цитотрофобласта, является источником стволовых клеток, также выполняя трофическую и метаболическую функцию в системе мать—плод. При этом определяющими структурными элементами, которые лежат в основе формирования плаценты, являются ворсины, часть которых закрепляется за децидальную оболочку матки и формирует трофобластические колонки, а часть не закрепляется и дифференцируется в синцитиотрофобласт. Следует отметить, что фиксированные ворсины обладают выраженными инвазивными свойствами, приводящими к экспрессии рецепторов и цитокинов (табл. 1).

Влияние цитокинов на функциональную активность трофобласта при нормальной и патологически протекающей беременности

При нормально протекающей беременности существуют закономерности влияния секреции определенных цитокинов на функциональную активность клеток трофобласта. При этом поддержанию жизнеспособности клеток трофобласта опосредованно способствуют интерлейкины IL-10, IL-1 β и плацентарный фактор роста (PIGF), антиапоптотическое действие оказывает stroma derived factor (SDF), тогда как фактор некроза опухоли α (TNF- α) ингибирует рост первичной культуры клеток трофобласта [6].

Дифференцировку клеток трофобласта контролируют такие цитокины, как эпидермальный фактор роста (EGF), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Установлено, что EGF, M-CSF, GM-CSF, IGF-I участвуют в стимуляции дифференцировки цитотрофобласта в направлении ворсинчатого цитотрофобласта, тогда как трансформирующий фактор роста β (TGF- β) способствует формированию трофобластических колонок. Фактор ингибирования

14

Таблица 1. Экспрессия рецепторов и секреция цитокинов различными субпопуляциями клеток трофобласта [6]

Субпопуляция клеток трофобласта	Экспрессия рецепторов для цитокинов	Экспрессия адгезионных молекул	Секреция цитокинов
Синцитиотрофобласт	Vascular endothelial growth factor (VEGFR-1), интерфероны: IFN- γ R1, IFN- γ R2, leukemia inhibitory factor receptor (LIFR)	Н/д	IL-10, Stroma derived factor (SDF-1), IL-4, CSF-1, фактор некроза опухоли α (TNF- α), IL-1 β , VEGF, VEGF-C
Цитотрофобласт	VEGFR-1, IFN- γ R1, LIFR, интерлейкины: IL-10R, IL-4R, цитокин CXCR4, инсулиноподобный фактор роста (IGF-1R)	Е-кадгерин, α 6 β 4	IL-10, SDF-1, IFN γ , IL-1 β , IL-4, IGF-II, VEGF, VEGF-C
Цитотрофобласт колонок	IFN- γ R1, IFN- γ R2	α v β 6, platelet/endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1), α 1 β 1, α 5 β 1 и α 2 β 1	IGF-II, VEGF
Эндоваскулярный цитотрофобласт	LIFR, bFGFR	α 4 β 1, α v β 6, α v β 3 VCAM-1, PECAM-1	VEGF-C
Интерстициальный цитотрофобласт	LIFR	Н/д	VEGF-C
Вневорсинчатый трофобласт	CCR1 (рецептор MCP-1), VEGFR-1, IFN- γ R1, LIFR, CXCR4	α 5, α 1 β 1, α 5 β 1, α v β 3 и vascular cell adhesion molecule (VCAM-1)	VEGF, SDF-1, трансформирующий фактор роста (TGF β 2), Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed (RANTES), IGF-I, IGF-II

лейкозных клеток (LIF) участвует в процессе образования синцитиотрофобласта из цитотрофобласта [6].

Стимулирующее действие на миграцию трофобласта оказывают следующие цитокины: HGF, EGF, IL-11, LIF, SDF, IL-1 β , IL-6, IP-10 (CXCL10), IL-8. Тогда как IFN- γ , TGF- β , TNF- α в условиях *in vitro*, IL-11 приводят к ингибированию процесса миграции трофобласта. Пролиферацию клеток трофобласта стимулируют EGF, HGF, VEGF, PlGF, LIF, GM-CSF, PDGF, bFGF, SDF [6].

Очевиден тот факт, что цитокины, секретируемые клетками в зоне маточно-плацентарного контакта, влияют на функциональное состояние клеток трофобласта. В табл. 2 представлены стимулирующие и ингибирующие влияния на клетки трофобласта различных цитокинов [6].

К иммунологическим факторам нарушения механизмов фетопротекции при патологически протекающей беременности относятся: увеличение содержания провоспалительных цитокинов (IL-6, IFN- γ , IL-8) и уровня белков острой фазы (С-реактивного белка, гаптоглобина, церулоплазмينا, α 1-антитрипсина) в течение всего периода гестации [7, 8]. Провоспалительная направленность клеточных реакций системы иммунитета выявлена при угрозе прерывания беременности с ранних сроков, при этом она сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов и белков острой фазы на фоне снижения синтеза противовоспалительных медиаторов [8]. Соотношение факторов апоптоза и патологической гибели клеток свидетельствует о том, что при выкидыше и невынашивании отсутствует преобладание процессов позитивной активации иммунокомпетентных клеток, о чем говорит снижение уровня IL-2 и абсолютной численности лимфоцитов, несущих маркеры готовности к пролиферации CD25 (отражают способность активированных Т-лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке, стимулируют антителообразование и цитотоксичность), CD71 (обнаруживается на большинстве делящихся клеток, появляется на лейкоцитах при их активации) [8, 9].

При преэклампсии определяющее значение имеет снижение функциональной активности факторов неспецифической резистентности на фоне увеличения уровня провоспалительных цитокинов. Выявлено, что с нарастанием тяжести преэклампсии снижаются метаболическая активность моноцитов, фагоцитарное число нейтрофилов и общая поглотительная емкость крови [16, 21]. Наряду со снижением уровня экспрессии молекул адгезии и чувствительности лимфоцитов к активационной гибели, имеет место рост гемолитической активности комплемента, повышающей риски развития тромботической микроангиопатии [8, 9]. Следует обратить внимание, что ключевая роль в развитии тромботической микроангиопатии принадлежит формированию эндотелиальной дисфункции, при которой происходит нарушение физиологической тромборезистентности эндотелия, активируется адгезия лейкоцитов и системы комплемента, нарушается регуляция метаболизма фактора Виллебранда, изменяется скорость кровотока в микрососудистом русле [10]. При этом нарастающая активация процессов системного воспаления и коагуляции приводит к дальнейшему прогрессирующему повреждению эндотелия, что замыкает порочный круг патологических процессов и в итоге проявляется развитием тромбозов [10].

Врожденный иммунитет при нормальной и патологически протекающей беременности

Основным условием толерогенного свойства плаценты по отношению к плоду являются особенности взаимодействия клеток адаптивного и врожденного иммунитета. При этом система врожденного иммунитета реализует свои функции через клетки-макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, а также естественные киллеры, или НК-клетки, и гуморальные факторы — естественные антитела, цитокины,

Таблица 2. Влияние различных цитокинов на функциональную активность клеток трофобласта (модифицированная таблица Э.К. Айламазян, 2013 [6])

Цитокин	Механизм влияния
Интерлейкин IL-1 β (эндометрий, цитотрофобласт, децидуальные макрофаги, синцитиотрофобласт, цитотрофобласт, плацентарные макрофаги, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↑ Инвазии, миграции
Интерлейкин IL-6 (цитотрофобласт, эндометрий, децидуальные макрофаги, плацентарные макрофаги, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↑ Миграции
Туморнекротизирующий фактор альфа — TNF- α (макрофаги, трофобласт, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↓ Миграции
Интерферон IFN- γ (децидуальные макрофаги, dNK-клетки, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↓ Миграции
Интерлейкин IL-12 (макрофаги, дендритные клетки, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↓ Инвазии
Туморнекротизирующий фактор β — TGF- β (dNK-клетки, трофобласт)	↓ Миграции
Фактор роста эндотелия сосудов — VEGF-A (децидуальные и плацентарные макрофаги, трофобласт, эндотелиальные клетки)	↑ Пролиферации. ↑ Экспрессии интегринов α v β 3
Фактор роста эндотелия сосудов — VEGF-C (dNK-клетки, трофобласт)	↑ Устойчивости против цитотоксичности НК-клеток
Хемокин IP-10 (стромальные клетки эндометрия, моноциты)	↑ Миграции
Интерлейкин IL-8 (эндометрий, плацентарные и децидуальные макрофаги, эндотелиальные клетки, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↑ Миграции, жизнеспособности. ↑ Экспрессии интегринов α 1 и β 5. ↑ Продукции MMP и инвазии

Таблица 3. Распознавание в системе врожденного иммунитета

Вид рецептора	Описание
Мембранные рецепторы	Toll-подобные (TRL1-10). С-лектиновые. Рецепторы-мусорщики (skavenger-рецепторы). Интегриновые
Внутриклеточные (цитозольные) рецепторы	Nucleotide-oligomerizing domain (NOD). RID (RLR (RIG-like receptors)). DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors (DAI)
Секретируемые рецепторы	Пентаксины. Коллектины. Компоненты системы комплемента. Фиколины

комплемент, белки острой фазы воспаления, катионные противомикробные пептиды, лизоцим [11].

При этом активация врожденного иммунитета начинается с распознавания антигенных структур с помощью многочисленных рецепторов (табл. 3).

Особую группу рецепторов врожденного иммунитета формируют паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptor, PRR), к которым относятся Toll-, NOD-, RID-рецепторы. Эти рецепторы распознают общие для многих типов микроорганизмов структуры — липополисахариды, пептидогликаны, флагеллин. При этом Toll-рецепторы имеют на своей поверхности различные клетки иммунной системы, такие как моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, лимфоциты, а также фибробласты, эпителиальные, эндотелиальные клетки. У человека существует 10 Toll-подобных рецепторов, часть которых представлена в табл. 4, 5 [11].

Экспрессия TLR обеспечивает важную связь между врожденным и адаптивным иммунитетом, поскольку их активация приводит к превращению фагоцитов в эффективные антигенпрезентирующие клетки. Экспрессия большинства Toll-рецепторов увеличивается при действии провоспалительных цитокинов [11].

Таблица 4. Toll-подобные рецепторы (TLR) человека и их лиганды

TLR	Лиганды	Патогены
TLR1	Липопептиды	Грамотрицательные бактерии, микобактерии
TLR2	Пептидогликан, липотейхоевые кислоты	Грамположительные бактерии, грибы
TLR3	Двухцепочные РНК	Вирусы
TLR4	Липополисахарид	Грамотрицательные бактерии
TLR5	Флагеллин	Бактерии
TLR6	Диациллипептиды, липотейхоевые кислоты	Микобактерии, грамположительные бактерии, грибы
TLR7	Одноцепочечные РНК	Вирусы

Таблица 5. Toll-подобные рецепторы, расположенные на клетках иммунной системы

Клетки иммунной системы	Toll-рецепторы
Нейтрофилы	TLR 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
Моноциты/макрофаги	TLR 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8
Дендритные клетки	TLR 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10
В-лимфоциты	TLR 1, 3, 6, 7, 9, 10
Т-лимфоциты (Th1/Th2)	TLR 2, 3, 5, 9
Т-лимфоциты (регуляторные)	TLR 2, 5, 8

Следует отметить, что одно из наиболее частых осложнений на ранних сроках беременности — самопроизвольный выкидыш, который встречается в 15–20% всех беременностей [12]. Привычное невынашивание беременности, которое, согласно определению, характеризуется тремя последовательными потерями беременности до 22 нед гестационного периода, по сути является акушерским синдромом гетерогенной этиологии и встречается у 3–5% всех фертильных женщин [12]. При этом примерно в 40% случаев не удастся выявить никаких причинных факторов его развития [12].

Ряд авторов описали роль TLRs в патогенезе самопроизвольных выкидышей ранних сроков [11, 15]. Так, *in vitro* было установлено, что активация TLR5 в клетках эндометрия препятствует адгезии трофобласта, к такому же эффекту приводит стимуляция белка сигнального пути TLR NF-kB [11, 15]. Активация гетеродимеров TLR1/TLR2 или TLR2/TLR6 влечет индукцию воспалительного ответа, что является причиной невынашивания беременности [11].

По данным W. Aboussahoud et al. (2010), снижение экспрессии TLRs, а также белков их сигнального пути играет важную роль в развитии инфекционно-воспалительных осложнений во время беременности и в послеродовом периоде [8].

NOD-рецепторы представляют собой еще одну группу рецепторов врожденного иммунитета, которые распознают вещества, образующиеся при повреждении клеток организма (АТФ, кристаллы мочевой кислоты) и вызывают развитие воспалительного процесса. NOD-рецепторы присутствуют на макрофагах, дендритных клетках, эпителии слизистых оболочек [11]. При этом, по данным F. Zhou (2021), повышенная экспрессия инфламмосомы NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3) участвует в механизмах привычного невынашивания беременности, а активация данной инфламмосомы в трофобластах периферической крови играет ключевую роль в патогенезе преэклампсии [12].

Один из основных факторов врожденного иммунитета — комплемент, представляющий собой сывороточные белки крови, каскадная активация которых приводит к лизису бактерий, собственных клеток, инфицирован-

ных внутриклеточными паразитами, а также к разрушению иммунных комплексов.

Следует отметить, что система комплемента играет определяющую роль в состоянии иммунной системы у беременных и родильниц, оказывая как защитное, так и повреждающее действие на плацентарном уровне. Активация комплемента на границе мать–плацента–плод способствует защите от инфекционных агентов, а также приводит к элиминации апоптотических и некротических клеток, обеспечивает физиологическое сосудистое ремоделирование спиральных артерий, характеризующееся потерей гладкомышечных клеток и превращением их в крупные расширенные сосуды [14–16].

Система комплемента состоит из более чем 20 инертных белков сыворотки, 9 из которых являются основными (C1–C9), при этом организация комплемента в единое целое, или его активация, происходит при внедрении в организм чужеродных антигенов [15].

Существуют три механизма, по которым происходит активация системы комплемента: классический, лектиновый или альтернативный.

Альтернативный путь активации — неспецифический процесс, который запускают компоненты клеточной стенки (липополисахариды) бактерий (особенно грамотрицательных), грибов, гельминтов, инфицированных вирусами клеток.

Фермент сыворотки C3-конвертаза адсорбируется на мембране микроорганизма, а белок пропердин стабилизирует эту связь. C3-конвертаза активирует C3 и C5, при этом продукты активации C3b и C5b соединяются с мембраной микроорганизма, C3a и C5a поступают в циркулирующую кровь. Далее с мембраной микробной

клетки последовательно соединяются белки мембрано-атакующего комплекса — C6, C7, C8, C9. Так формируется трансмембранный канал, через который внутрь микроорганизма поступают ионы натрия и воды, что и приводит к лизису атакуемой клетки [15].

Классический путь активации комплемента происходит за счет иммунных комплексов: антиген + специфическое антитело. Процесс начинается с активации C1, C4 и C2, при котором формируется сложный комплекс, работающий как C3-конвертаза. Последующие процессы аналогичны механизмам активации по альтернативному пути и завершаются формированием трансмембранного канала и лизисом иммунного комплекса (рис. 1).

Выделим особенности реагирования системы комплемента при патологическом течении беременности. Так, при преэклампсии усугубляются апоптоз и фрагментация плацентарной ткани из-за механического и окислительного дистресса синцитиотрофобласта, который выстилает плацентарные ворсинки [16]. Следует помнить, что комплемент обладает способностью стимулировать воспаление и облегчать фагоцитоз частиц плацентарного происхождения и апоптотических клеток макрофагами [16, 17], а при преэклампсии перегрузка поврежденными плацентарными клетками или дисрегуляция системы комплемента могут привести к недостаточному клиренсу апоптотических частиц и продуктов распада плаценты. Чрезмерное повреждение плаценты может обусловить секвестрацию микрочастиц, таких как плацентарные пузырьки, в капиллярах клубочков почек и других уязвимых тканях [16]. Описанные процессы способствуют проявлению типичных диагностических симптомов преэклампсии: протеинурии и впервые возникшей артериальной

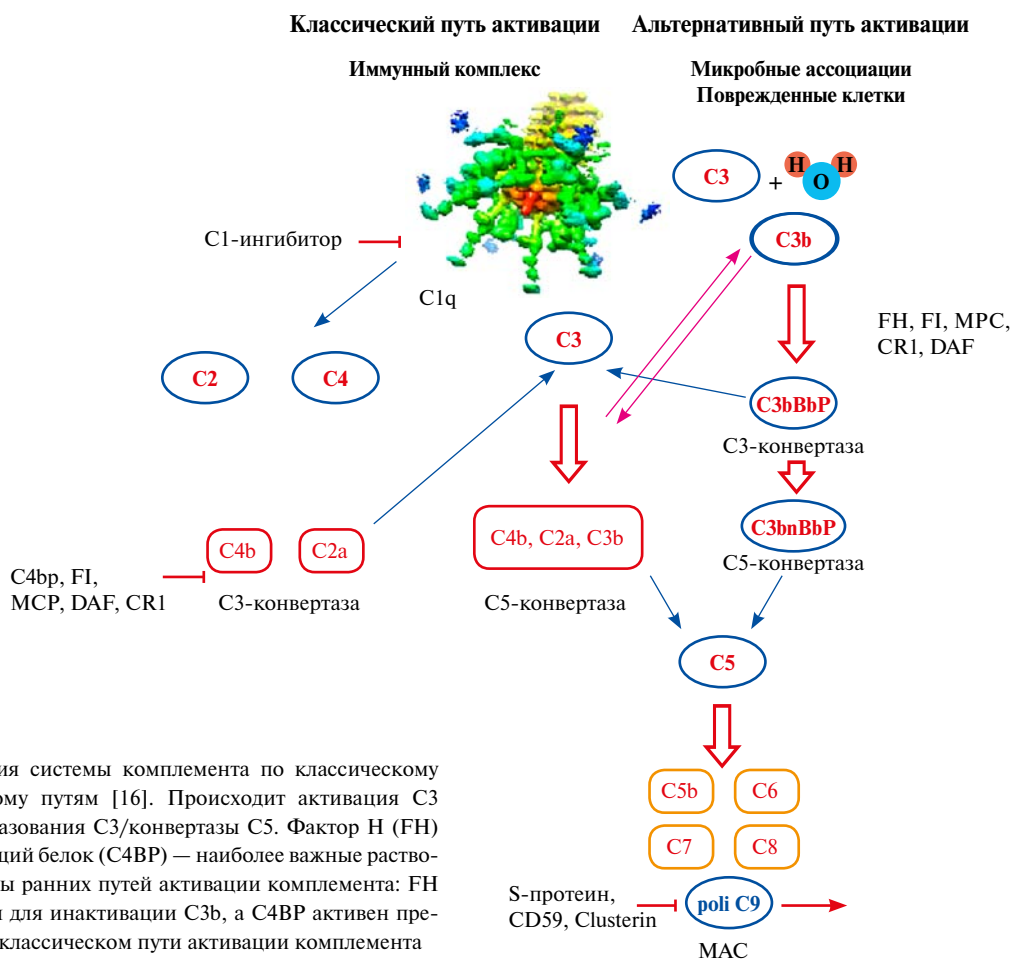


Рис. 1. Активация системы комплемента по классическому и альтернативному путям [16]. Происходит активация C3 посредством образования C3/конвертазы C5. Фактор H (FH) и C4b-связывающий белок (C4BP) — наиболее важные растворимые регуляторы ранних путей активации комплемента: FH особенно значим для инактивации C3b, а C4BP активен преимущественно в классическом пути активации комплемента

гипертензии. При этом при ПЭ отмечается гиперактивация системы комплемента: количество циркулирующих продуктов активации комплемента повышается при тяжелой преэклампсии с ранним началом и поздним началом [16, 17].

У женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе отмечаются гипокомплементемия, а также значительное снижение экспрессии DAF/CD55 в трофобластах с потерей защиты от активации комплемента [16, 18].

Запуск преждевременных идиопатических родов, как правило, рассматривается системой комплемента как воспалительный процесс, при этом отмечается повышенная экспрессия факторов Bb, C5a, а также CD55 [18].

Активация комплемента, вызванная воспалением, которое индуцируется имплантацией эмбриона, может привести к повреждению клеток трофобласта, что является предрасполагающим фактором осложнений беременности в том случае, если эти клетки не защищены регуляторами комплемента CD55, CD46 и CD59, которые экспрессируются на их поверхности [19]. Однако неконтролируемая активация комплемента вызывает изменения плаценты, приводящие к неблагоприятным исходам беременности. Это может происходить при патологических состояниях, характеризующихся плацентарной локализацией комплемент-фиксирующих антител, направленных против β-2-гликопротеина-1, как у больных с антифосфолипидным синдромом, или циркулирующих иммунных комплексов, депонированных в плаценте, как у больных с системной красной волчанкой [20].

Основными клетками иммунобиологического контроля являются натуральные киллеры (НК), действие которых направлено на уничтожение вирусинфицированных и опухолевых клеток до формирования адаптивного иммунного ответа. Это зернистые лимфоциты, в цитоплазме которых имеется большое количество гранул, содержащих перфорины и гранзимы. При контакте с клеткой-мишенью перфорины выбрасываются во внеклеточное пространство и образуют поры в клетке-мишени, через которые в клетку попадают гранзимы, способные активировать каспазы и инициировать апоптоз. При этом натуральные киллеры не распознают специфический антиген. Они осуществляют лизис собственных клеток, на поверхности которых снижена экспрессия молекул гистосовместимости — human Leukocyte Antigens I класса (HLA1 или MHC1), что часто наблюдается при вирусных инфекциях и раке [11]. При этом при нормально протекающей беременности НК-клетки сохраняют иммунологическую толерантность в отношении клеток плаценты и трофобласта, тогда как при ПЭ и привычном невынашивании отмечается усиление цитотоксической активности НК-клеток [12].

Экспрессия определенных гликопротеинов может быть связана с этапом развития НК-клеток либо с их активацией. Классический метод определения НК-клеток предполагает оценку популяции лейкоцитов CD16, CD56 [11]. Гликопротеин CD16 представляет собой низкоаффинный рецептор для IgG (FcγRIIIA), с участием которого реализуются реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности. Молекула CD56 участвует в межклеточной адгезии. Однако эти маркеры не являются высокоспецифичными для натуральных киллеров. Так, молекулы CD16 определяют на поверхности моноцитов и части дендритных клеток периферической крови, а экспрессия CD56 обнаруживается на CD3-клетках. На некоторых НК-клетках экспрессия CD16 снижена

Таблица 6. Экспрессия НК-клетками сигнальных рецепторов и молекул адгезии на поверхности клеток

Сигнальные рецепторы и молекулы адгезии	Особенности экспрессии
Молекулы адгезии	CD56, CD57, CD11a/CD18, CD11b, CD11c, CD54, CD58
Рецепторы: <ul style="list-style-type: none"> • цитокинов • хемокинов 	CD122, CD25, CD117 CXCR1, CXCR3, CXCR4, CCR1, CCR5, CCR7
Антигены дифференцировки, характерные: <ul style="list-style-type: none"> • для Т-лимфоцитов • для клеток миелоидного происхождения 	CD8, CD7, CD6 CD11c, CXCR1

либо совсем отсутствует (табл. 6). В настоящее время общепринятый способ идентификации НК-клеток человека — выявление CD3/CD14/CD19-негативных лимфоцитов, экспрессирующих молекулы клеточной адгезии CD56 [23].

Основные функции НК-клеток — цитолитическая активность по отношению к клеткам-мишеням и секреция хемокинов и цитокинов, играющих важную роль в регуляции иммунного ответа. При этом следует отметить, что НК-клетки выделены в особый класс лимфоцитов из-за их уникальной способности быстро и без предварительной иммунизации лизировать чужеродные либо свои измененные клетки в отсутствие молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (major histocompatibility complex class I, MHC-I) независимо от антител и комплемента, что подтверждает их название «естественные киллеры» [22].

Помимо цитотоксической функции НК-клетки способны экспрессировать ряд хемокинов и цитокинов, что ставит эти клетки в ряд важных регуляторов как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Эта способность существенно возрастает под действием ряда цитокинов, активно продуцируемых макрофагами и дендритными клетками на ранней стадии инфекционного процесса. НК-клетки участвуют в синтезе как противовоспалительных, так и иммуносупрессирующих цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и IL-10, которые секретируют гранулоцитарно-макрофагальный (GM-CSF) и гранулоцитарный колониестимулирующий (G-CSF) факторы роста). Благодаря экспрессии цитокинов НК-клетки влияют на функции многих звеньев врожденного иммунитета — макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы, тем самым модулируя и последующий антигенспецифический ответ. IFN-γ, секретируемый НК-клетками, стимулирует экспрессию MHC-I на поверхности антигенпрезентирующих клеток, при этом оказывая антипролиферативное действие на вирусинфицированные и трансформированные клетки, а также потенцирует гибель внутриклеточных патогенов макрофагами [22].

Кроме того, НК-клетки продуцируют также множество разнообразных хемокинов: CCL3 (MIP1-α), CCL4 (MIP1-β), CCL5 (RANTES), CCL22, XCL1 (лимфотактин) и CXCL8 (IL-8), что обеспечивает координацию действий натуральных киллеров и других гематопоэтических клеток при различных патологиях беременности [23]. Таким образом, значение НК-клеток в орга-

низме не сводится только к их литической активности, направленной против инфицированных и опухолевых клеток. Натуральные киллеры играют непосредственную роль не только во врожденном, но и в адаптивном иммунном ответе посредством регуляции иммунного гомеостаза. Также к клеткам адаптивного иммунитета относят цитотоксические клетки, которые появляются в эффекторной фазе иммунного ответа и имеют фенотип CD3, CD8 и CD3, CD56, 16 [23].

В основе обеспечения механизмов толерантности в системе мать–плод также принимается во внимание роль различных типов клеток, однако определяющее значение имеют Т-клетки с фенотипом CD4 (Т-хелперы), CD25 (экспрессируются на активированных Т-лимфоцитах) и внутриклеточной экспрессией фактора Foxp3 — Т-регуляторным клеткам (Treg) [24, 25].

Treg-клетки составляют важное звено иммунной системы, контролирующее ответы эффекторных клеток и обеспечивающее толерантность к собственным антигенам [26]. 10% всех CD4 Т-лимфоцитов составляют Treg-клетки, главными маркерами которых являются CD25, FoxP3, GITR, OX40 (CD134), CTLA-4 (CD152). Основная роль Treg-клеток заключается в предотвращении возникновения аутоиммунных, онкологических и инфекционных заболеваний [26].

В последнее время в центре внимания репродуктологов стоит изучение механизмов функционирования естественных Treg-клеток. В качестве основы иммунорегуляции беременности рассматривают уже не парадигму Th1/Th2-ответа (Т-хелперов 1-го и 2-го классов), а парадигму Th1/Th2/Th17 Treg-клеток [26]. При этом считается, что в обеспечении адекватного ответа иммунной системы матери на антигены плода отцовского происхождения важная роль принадлежит толерогенной молекуле CD200.

Молекулы CD200 и CD200R являются высококонсервативными трансмембранными гликопротеинами, которые относятся к суперсемейству иммуноглобулинов и состоят из двух специфических для этого класса молекул иммуноглобулиноподобных доменов — V и C [26].

Рядом исследований было доказано, что взаимодействие CD200 со своими рецепторами на поверхности тучных клеток ингибирует дегрануляцию последних, а CD200/CD200R-взаимодействие на поверхности IDO+ антигенпредставляющих клеток (макрофагов и дендритных клеток) приводит к активации супрессорных $\gamma\delta$ T-клеток и супрессорных CD8 Т-клеток, усилению синтеза цитокинов Th2-типа (IL-4, IL-10 и TGF- β), которые способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в регуляторные CD4, CD25, FoxP3 Treg-клетки, и ослаблению CTL- и NK-активности, что обеспечивает поддержание оптимальной среды для выживания трансплантата [27, 28].

Недавно была доказана крайне важная роль CD200/CD200R-взаимодействия в формировании иммунологической толерантности к плоду. Так, было показано, что у женщин с успешно протекающей беременностью децидуальные клетки и клетки трофобласта плода активно экспрессируют молекулы CD200 и CD200R, способные ингибировать развивающийся воспалительный процесс, что позволяет успешно выносить плод [26, 29]. Такое защитное действие CD200, как и в случае с приживлением трансплантата, связано со стимулирующей супрессорных $\gamma\delta$ T-клеток, распознающих неклассические молекулы MHC-I на клетках трофобласта плода и продуцирующих противовоспалительные цитокины Th2-типа

(IL-10 и TGF- β), которые, в свою очередь, индуцируют дифференцировку наивных Т-клеток в регуляторные Tg1- и Th3-клетки и подавляют активность NK-клеток и макрофагов. Кроме того, взаимодействие CD200 со своими рецепторами на поверхности децидуальных антигенпрезентирующих клеток, несущих аллогенные молекулы плода, вызывает их IDO-зависимое ингибирование, что приводит к супрессии аллореактивных Т-клеток, а также к созреванию регуляторных Treg-клеток [26, 29, 30].

Таким образом, взаимодействие CD200/CD200R запускает процесс супрессии провоспалительной активности миелоидных клеток в различных тканях, за счет чего происходит усиление противовоспалительного ответа.

Определяющую роль в успешно протекающей беременности играет механизм взаимодействия пула децидуальных NK-клеток, являющихся основной популяцией лейкоцитов, которые присутствуют в децидуальной оболочке в первом триместре беременности наряду с клетками трофобласта [4].

При этом для благоприятного течения здоровой беременности иммунные клетки матери должны переносить аллоантигены плода и адекватно реагировать на инфекции, как системно, так и в тканях плаценты. Экстравиллярные трофобласты (EVT) — наиболее инвазивные клетки экстраэмбрионального происхождения, которые проникают в ткани матки и экспрессируют полиморфный антиген лейкоцитов человека С (HLA-C) как материнского, так и отцовского происхождения. Таким образом, HLA-C является ключевой молекулой, которая может вызывать аллогенные иммунные реакции материнских Т- и NK-клеток и для которой необходимо установить иммунную толерантность матери и плода. HLA-C также является единственной классической молекулой MHC, экспрессируемой EVT, которая может представлять широкий спектр пептидов Т-клеткам материнской памяти и устанавливать защитный иммунитет [5].

Таким образом, благополучная переносимость материю полуаллогенного плода создается за счет очевидного иммунологического парадокса, и, чтобы избежать отторжения плода иммунной системой матери, формируются три основных механизма защиты: 1) анатомическое разделение тканей матери и плода посредством плаценты; 2) модификация человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и 3) подавление материнского клеточного иммунитета [31].

Механизм угнетения транскрипции молекулы HLA в тканях плаценты заключается в подавлении Т-клеточных реакций на фетальные антигены, при этом с момента оплодотворения и во время всей беременности абсолютное количество Т-лимфоцитов и их основных разновидностей (CD4 и CD8) уменьшается. Кроме того, эмбрионсоматические клетки, которые полностью экспрессируют молекулы HLA, обычно анатомически отделены от материнской иммунной системы плацентарным трофобластным барьером, предотвращающим презентацию фетальных антигенов материнским Т-клеткам [32]. В качестве дополнительного защитного механизма для плода клетки иммунной системы матери претерпевают гипореактивный сдвиг. Любые дефекты взаимной иммунологической адаптации между плодом и матерью могут поставить под угрозу развитие плаценты и рост плода [33].

Согласно классификации выделяют три класса генов HLA (рис. 2).

При этом в отторжении несовместимых трансплантатов и презентации антигена Т-клеткам участвуют продукты генов I и II классов, а гены HLA III класса кодируют

СТРОЕНИЕ ШЕСТОЙ ХРОМОСОМЫ

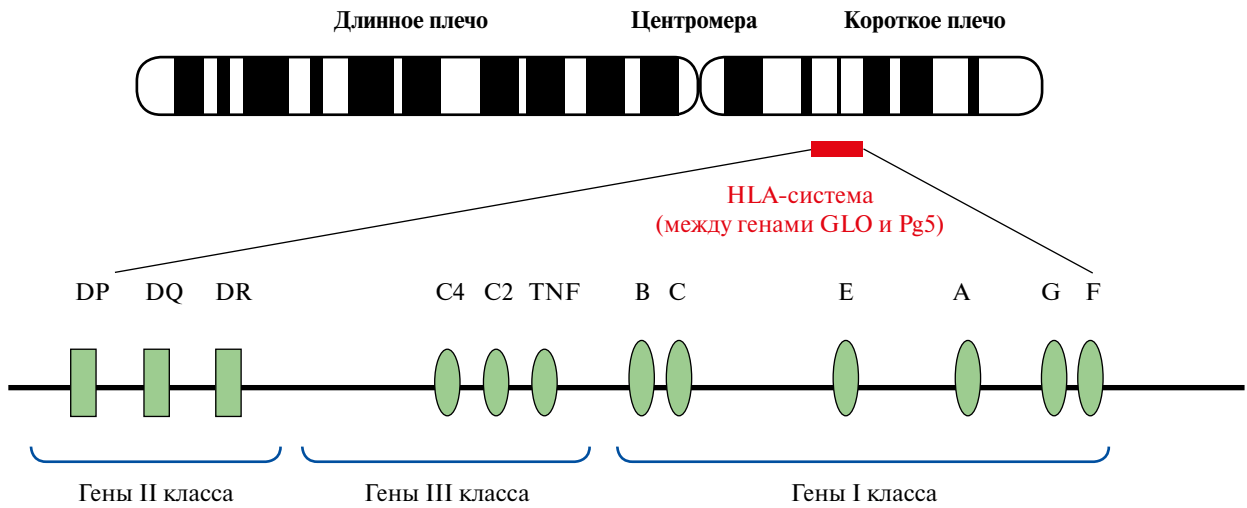


Рис. 2. Схематическое изображение локусов HLA в шестой хромосоме

некоторые компоненты комплемента, цитокины семейства фактора некроза опухоли, белки теплового шока (табл. 7).

Продукты классических генов I класса участвуют в презентации антигена Т-лимфоцитам, тогда как экспрессия HLA-G обнаружена только на клетках плаценты — цитотрофобластах, наиболее выраженная ее экспрессия отмечается в первом триместре беременности. HLA-H является псевдогеном, молекула нефункциональна, а особенности экспрессии в тканях и биологические функции HLA-E и HLA-F неизвестны.

Так, Н. Pappachova (2019) было высказано предположение, что полный отказ этих механизмов может привести к выкидышу, а частичная недостаточность иммунной толерантности плода — к неполноценной плацентации и дисфункциональной маточно-плацентарной перфузии [34].

При этом уникальный состав и фенотип иммунных клеток на основе децидуа в составе децидуа-ассоциированной лимфоидной ткани, а также их взаимодействие со стромальными децидуальными и трофобластными (эмбриональными) клетками играют важную роль для распознавания беременности и создания толерогенной среды для эмбриона [9]. У женщин с гемохориальной плацентой лейкоциты составляют около 10% от общего количества лейкоцитов, при этом децидуальные клетки увеличиваются до 20% (в поздней секреторной фазе) и до 40% — на ранних сроках беременности [35].

Интересными являются данные Н.В. Ford et al. (2009), которые предложили теорию аномальной плацентарной экспрессии молекул HLA как механизма, участвующего

в патогенезе необъяснимого привычного невынашивания. В частности, исследования *in vitro* на клетках JEG-3 показали, что чрезмерная экспрессия miR-133a может быть ответственна за снижение экспрессии HLA-G, что свидетельствует о том, что miR-133a регулирует экспрессию HLA-G путем снижения трансляции и может быть вовлечена в патогенез этиологически неясного невынашивания беременности [36]. В исследованиях было доказано, что экспрессия HLA-G повышается в группе женщин с отягощенным анамнезом по выкидышам по сравнению с группой женщин без предыдущих неблагоприятных исходов беременности [37]. Однако по оценке данных метаанализа (2014) не было выявлено различий в уровне NK-клеток в матке у женщин с привычным невынашиванием беременности и у пациенток с отягощенным анамнезом [38]. О важности нормальной экспрессии фетальной молекулы HLA-C для успешного исхода беременности косвенно свидетельствуют данные о том, что антитела HLA-C могут быть вовлечены в патогенез этиологически неясного привычного невынашивания беременности [7].

Также следует отметить, что нормально протекающая беременность, как правило, связана со снижением регуляции адаптационных процессов за счет уменьшения Т-клеточных реакций и компенсаторных функций врожденного иммунитета, частью которого являются Т-клетки и специфические $\gamma\delta$ Т-лимфоциты [39]. Однако $\gamma\delta$ Т-лимфоциты представляют собой мало изученную гетерогенную популяцию Т-лимфоцитов, которая преобладает в слизистых оболочках и сочетает свойства клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Таблица 7. Гены HLA I и II классов

Классические гены	Неклассические гены
<i>I класс</i>	
A, B и C, отличаются высоким полиморфизмом	E, F, G, H, обладают ограниченным полиморфизмом
<i>II класс</i>	
DR (α и β), DP (α и β) и DQ (α и β). Для генов β -цепей характерен значительно более высокий полиморфизм, чем для генов α -цепей. Участвуют в презентации антигена	HLA-DM, HLA-DO, TAP, LMP — гены с невысоким уровнем полиморфизма. TAP, LMP участвуют во внутриклеточном процессинге антигенов. HLA-DM, HLA-DO способствуют встраиванию антигенного пептида в молекулы MHC-II

Отсутствие процессинга и МНС-рестрикции обуславливает способность $\gamma\delta$ T-клеток идентифицировать широкий спектр антигенов, природа которых, как и механизм распознавания, до конца не установлена. Многообразие биологических функций, таких как цитолиз, иммунорегуляция, презентация антигена и репарация поврежденных тканей, определяет уникальную роль данной популяции при инфекционных, опухолевых и аутоиммунных заболеваниях [40].

В отличие от относительно хорошо изученных децидуальных естественных киллерных клеток, которые являются основной популяцией на ранних сроках беременности (70% из них лимфоциты) [41], данные о $\gamma\delta$ T-клетках и их роли при успешно протекающей беременности на сегодняшний день изучены недостаточно. Известно, что $\gamma\delta$ T-клетки — это Т-лимфоциты, использующие γ - и δ -цепи для своих Т-клеточных рецепторов, а не α - и β -цепи, как это делают обычные Т-клетки [42, 43].

При этом между $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ T-лимфоцитами есть два принципиальных различия: во-первых, в отличие от $\alpha\beta$ T- $\gamma\delta$ T-клетки не распознают (или распознают только частично) антигены, состоящие из сложных белковых антигенов антигенпрезентирующими клетками, но могут лучше «увидеть» необработанные антигены, такие как фосфорилированные микробные метаболиты и липидные антигены; во-вторых, их механизмы распознавания являются основным комплексом гистосовместимости без ограничений, чего нельзя сказать об обычных Т-клетках [44].

Как правило, $\gamma\delta$ T-клетки цитотоксичны, обладают противоопухолевой и антимикробной активностью Th1 и имеют общие рецепторы с НК-клетками, такими как активирующие и ингибирующие НК-рецепторы (NKr) [45]. В то же время $\gamma\delta$ T-клетки оказывают прямое влияние на обеспечение гомеостаза и репарацию тканей в условиях воспаления и метаболического стресса путем распознавания стресс-индуцированных белков и секреции факторов роста.

Количество $\gamma\delta$ T-клеток в крови и лимфоидной ткани относительно невелико (0,5–10%), поскольку они находятся в основном на поверхности эпителия [46]. Подобно обычным $\alpha\beta$ T- и В-клеткам, $\gamma\delta$ T-клетки используют перестройку гена V–D–J для генерации набора очень разнообразных рецепторов для распознавания антигенов [47]. Большая часть разнообразия области CDR3 обусловлена включением N-нуклеотидов в V–J- и V–D–J-переходах и множественными перестройками D-сегментов в δ -цепи, что делает разнообразие $\gamma\delta$ T-клеток еще большим, чем наблюдаемое в $\alpha\beta$ T-клетках [48].

Рядом авторов было высказано предположение о том, что ранняя беременность и перимплантация связаны с накоплением $\gamma\delta$ T-клеток в дециду и $\gamma\delta$ T-клетки находятся в повышенном количестве в третьем триместре по сравнению с первым триместром беременности [49–51].

Также благодаря проведенным исследованиям было установлено, что снижение периферических $\gamma\delta$ T-лимфоцитов связано с предикторами формирования патологически протекающей беременности [50], тогда как альтернативные данные доказывают увеличение количества периферических $\gamma\delta$ T-клеток у женщин с замершей беременностью [51]. В то же время принято считать, что $\gamma\delta$ T-клетки могут принимать черты, сходные с таковыми у Th1-, Th2-, Th17-регуляторных Т-клеток. Таким образом, «двуликие» $\gamma\delta$ T-клетки представляют

собой популяцию клеток, особенно интересную во время беременности — состоянии, при котором высокая и зависящая от триместра пластичность иммунной системы матери необходима для того, чтобы уравновесить иммуносупрессию специфических реакций по отношению к плоду и повысить устойчивость к инфекционным осложнениям [52].

В 2014 г. М.Е. Le Page et al. доказали, что соответствующая генерация провоспалительной реакции считается необходимым условием для успешной имплантации, при этом децидуальные лимфоциты человека имеют преобладающий Th1-, Th17- и Т-регуляторный профиль [52]. Опубликованные авторами данные показали, что эффекторные Т-клетки экспрессируют ряд Th1-цитокинов, включая TNF- α и TNF- γ , которые имеют решающее значение для ангиогенеза и ремоделирования артерий во время имплантации, а также для контроля инвазии трофобласта [53–55].

Рядом исследований было доказано, что уровень НК-клеток снижается во втором и третьем триместрах беременности [28], при этом интерлейкин IL-15, секретруемый стромальными клетками эндометрия, способствует миграции НК-клеток в дециду [12, 28]. Эти клетки имеют различные функции, такие как защита от инфекций (у матери и плода), ангиогенез, ремоделирование сосудов (особенно спиральных артерий) и иммунная регуляция [57].

НК-клеток представлены двумя специфическими субпопуляциями, которые обладают различными функциями: цитотоксические или регуляторные клетки. Цитотоксические НК-клетки — важные детерминанты рецидивирующей потери беременности, адгезии плаценты, скорости имплантации эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении, а также осложненной беременности из-за гипертонзивных расстройств, преэклампсии и задержки роста плода [58]. Кроме того, высокий уровень НК-клеток в периферической материнской крови может быть связан с неблагоприятными материнскими и перинатальными исходами. Регуляторные НК-клетки (CD56-/CD16-) необходимы для контроля трофобласта, для ремоделирования сосудов в регуляции тканевого гомеостаза, а также предотвращения острых воспалительных реакций матери [59, 60]. Кроме того, децидуальные регуляторные НК-клетки повышают иммунную толерантность матери к плоду, регулируя воспалительные процессы [59, 60].

Однако известно, что высокие относительные уровни TCD4- β и TCD8-клеток в периферической крови беременных женщин важны для защиты матери и плода от бактериальных и вирусных инфекций. Ряд исследователей предположили, что повышение уровня TCD4- β и TCD8-компетентных клеток компенсирует более низкие уровни В- и НК-клеток в периферической крови беременных женщин [61].

Интересен и тот факт, что с ранних сроков гестации установлено преобладание процессов позитивной активации иммунокомпетентных клеток (по соотношению маркеров готовности к пролиферации (CD25, CD71) или апоптозу (CD95), увеличение уровня экспрессии молекул адгезии (CD11b, CD54), усиление продукции цитокинов (IL-1 β и IL-2, TNF- α) и белков острой фазы (С-реактивного белка, лактоферрина, α 1-антитрипсина, α 2-макроглобулина)) [61–63]. С учетом полученных данных на смену сложившемуся стереотипу интерпретации иммунологических сдвигов при беременности как иммуносупрессии приходит представление процесса геста-

ции в качестве постоянного непрерывного диалога двух генетически различающихся организмов по принципу «стимул—реакция» [62]. Несостоятельность процессов модуляции иммунных реакций со стороны материнского организма приводит к преобладанию процессов негативной активации иммунокомпетентных клеток, переключению на Th1-зависимый иммунный ответ и гиперпродукцию первичных и вторичных медиаторов межклеточного взаимодействия [63].

Кроме того, влияние на беременность и ее исход оказывает ряд гематологических параметров [62, 63], при этом общий объем крови (масса красных и белых кровяных телец) увеличивается, в то время как количество тромбоцитов уменьшается, особенно в третьем триместре. Данные изменения могут происходить в периферической крови матери, в составе клеточных подмножеств иммунной системы и в материнско-фетальном комплексе со стороны эндометрия [62, 63].

Заключение

Следует отметить, что большой объем научной литературы, накопленной за многие годы, демонстрирует значительную системную иммунологическую адаптацию во время беременности, причем эти изменения характеризуются динамичным взаимодействием между иммунной системой матери и плода. Однако, несмотря на все эти данные, нам все еще не хватает четкого понимания того, как эти иммунологические изменения способствуют снижению риска воспалительных процессов и течения иммунологических заболеваний во время беременности.

Дополнительная информация

С учетом стремительного развития репродуктивных технологий иммунологическая теория взаимодействия матери и плода лежит в основе актуальных научных направлений в сфере лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению патологий беременности и послеродового периода [62, 63]. В настоящее время высокую значимость имеет оценка уровня цитокинов, хемокинов и иммунных клеток, которые экспрессируются клетками трофобласта, децидуальными клетками стромы и децидуальными иммунными клетками (такими как моноциты, γδТ-клетки и естественные киллеры (NK)) на границе мать—плацента—плод [62, 63].

Таким образом, ясное понимание всех механизмов иммунологической активности фетоплацентарного комплекса при нормальной и патологически протекающей беременности может поставить новые терапевтические задачи, такие как нейтрализация или удаление специфических патогенных белков и применение иммунотерапии.

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Д.Е. Галкина — написание текста; Т.А. Макаренко, Д.В. Окладников — редактирование. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Racicot K, Kwon JY. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(2):107–116. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12289>
- Morelli SS, Mandal M, Ponzio NM. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. *Research and Reports in Biology*. 2015;6:171–189. doi: <https://doi.org/10.2147/RRB.S80652>
- PrabhuDas M, Piper JM, Jean-Philippe P, et al. Immune Regulation, Maternal Infection, Vaccination, and Pregnancy Outcome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(2):199–208. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8854>
- Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):469–482. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
- Fan DX, Duan J, Li M-Q, et al. The decidual gamma-delta T cells up-regulate the biological functions of trophoblasts via IL-10 secretion in early human pregnancy. *Clin Immunol*. 2011;141(3):284–292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.07.008>
- Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., и др. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // *Вестник РАМН*. — 2013. — № 11. — С. 12–21. [Ajlamazyan EK, Stepanova OI, Sel'kov SA, i dr. Kletki immunoj sistemy materi i kletki trofoblasta: "konstruktivnoe sotrudnichestvo" radi dostizheniya sovmestnoj celi. *Vestnik RAMN*. 2013;11:12–21. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>
- Meuleman T, Beelen E, Kaaja RJ, et al. HLA-C antibodies in women with recurrent miscarriage suggests that antibody mediated rejection is one of the mechanisms leading to recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2016;116:28–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.03.003>
- Morandi F, Rouas-Freiss N, Pistoia V. The emerging role of soluble HLA-G in the control of chemotaxis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(3):327–335. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.04.004>
- Piao HL, Wang S-C, Tao Y, et al. CXCL12/CXCR4 signal involved in the regulation of trophoblasts on peripheral NK cells leading to Th2 bias at the maternal-fetal interface. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(12):2153–2161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.04.134>
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В. Патогенез и профилактика осложнений беременности, обусловленных тромботической микроангиопатией // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2013. — Т. 12. — № 6. — С. 63–73. [Makacariya AD, Bicadze VO, Akin'shina SV. Patogenez i profilaktika oslozhnenij beremennosti, обусловленных тромботической микроангиопатией. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013;12(6):63–73. (In Russ.)]
- Nitsche JF, Jiang SW, Brost BC. Toll-like receptor-2 and toll-like receptor-4 expression on maternal neutrophils during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64(6):427–434. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00891.x>
- Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Фенотипические и функциональные характеристики НК-клеток при беременности // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 5. — С. 4–9. [Mihailova VA, Selkov SA, Sokolov DI. Fenotipicheskie i funkcionalnie karakteristiki NK_kletok pri beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;5:4–9. (In Russ.)]
- Zhou F, Li C, Zhang S-Y. NLRP3 inflammasome: a new therapeutic target for high-risk reproductive disorders? *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1):20–27. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001214>
- Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: Etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(2):76–83.

15. Abrahams VM, Aldo PB, Murphy SP, et al. TLR6 modulates first trimester trophoblast responses to peptidoglycan. *J Immunol.* 2008;180(9):6035–6043. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.9.6035>
16. Teirilä L, Heikkinen-Eloranta J, Kotimaa J, et al. Regulation of the complement system and immunological tolerance in pregnancy. *Semin Immunol.* 2019;45:101337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101337>
17. Hailin D, Yimin L, Lei Y, et al. Upregulation of CD81 in trophoblasts induces an imbalance of Treg/Th17 cells by promoting IL-6 expression in preeclampsia. *Cell Mol Immunol.* 2019;16(1):302–312. doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0186-9>
18. Regala JF, Gilberta JS, Burwickb RM. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Mol Immunol.* 2015;67(1):56–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.030>
19. Nazzari S, Fearon P, Rice F, et al. The biological underpinnings of perinatal depressive symptoms: A multi-systems approach. *J Affect Disord.* 2020;274:1004–1012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.023>
20. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol.* 2015;6:257. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00257>
21. He Y-D, Xu B-N, Wang M-L, et al. Dysregulation of complement system during pregnancy in patients with preeclampsia: A prospective study. *Mol Immunol.* 2020;122:69–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.03.021>
22. Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Фенотипические и функциональные характеристики NK-клеток при беременности // *Акушерство и гинекология.* — 2011. — № 5. — С. 4–9. [Mihajlova VA, Sel'kov SA, Sokolov DI. Fenotipicheskie i funkcional'nye harakteristiki NK-kletok pri beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011;5:4–9. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-4-669-688>
23. Кречетова Л.В., Тетруашвили Н.К., Хачатрян Н.А. Диагностическая значимость оценки фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем // *Акушерство и гинекология.* — 2015. — № 1. — С. 25–31. [Krechetova LV, Tetrushvili NK, Hachatryan NA. Diagnosticheskaya znachimost' ocenki fenotipa limfocitov perifericheskoy krovi zhenshin s privychnym vykidyshe. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015;1:25–31. (In Russ.)]
24. Williams Z. Inducing tolerance to pregnancy. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1159–1161. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1207279>
25. Zenclussen AC. Regulatory T cells in pregnancy. *Springer Semin Immunopathol.* 2006;28(1):31–39. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-006-0023-6>
26. Арефьева А.С., Бабаян А.А., Степанова Е.О. Роль CD200/CD200R-взаимодействия в формировании иммунологической толерантности при трансплантации и беременности // *Медицинская иммунология.* — 2018. — Т. 20. — № 6. — С. 807–814. [Aref'eva AS, Babayan AA, Stepanova EO. Rol' CD200/CD200R-vzaimodejstviya v formirovanii immunologicheskoy tolerantnosti pri transplantacii i beremennosti. *Medicinskaya immunologiya.* 2018;20(6):807–814. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-807-814>
27. Gorczynski RM, Hadidi S, Yu G, et al. The same immunoregulatory molecules contribute to successful pregnancy and transplantation. *Am J Reprod Immunol.* 2002;48(1):18–26. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01094.x>
28. Wilczyński JR. Immunological analogy between allograft rejection, recurrent abortion and pre-eclampsia — the same basic mechanism? *Hum Immunol.* 2006;67(7):492–511. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2006.04.007>
29. Li WX, Xu XH, Jin, LP. Regulation of the innate immune cells during pregnancy: An immune checkpoint perspective. *Journal of cellular and molecular medicine.* 2021;10362–10375. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.17022>
30. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции NK-клеток человека // *Иммунология.* — 2012. — № 4. — С. 220–224. [Abakushina EV, Kuz'mina EG, Kovalenko EI. Osnovnye svoystva i funkcii NK-kletok cheloveka. *Immunologiya.* 2012;4:220–224. (In Russ.)]
31. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: From spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):437–456. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.044>
32. Tannetta D, Collett G, Vatish M, et al. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles — Circulating biopsies reflecting placental health. *Placenta.* 2017;52:134–138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.11.008>
33. Moser G, Windsperger K, Pollheimer J, et al. Human trophoblast invasion: New and unexpected routes and functions. *Histochem Cell Biol.* 2018;150(4):361–370. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1699-0>
34. Papuchova H, Meissner TB, Li Q, et al. The Dual Role of HLA-C in Tolerance and Immunity at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol.* 2019;10:2730. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02730>
35. Hunter S, Willcox CR, Davey MC, et al. Human liver infiltrating $\gamma\delta$ T cells are composed of clonally expanded circulating and tissue-resident populations. *J Hepatol.* 2018;69(3):654–665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.007>
36. Wang X, Li B, Wang J, et al. Evidence that miR-133a causes recurrent spontaneous abortion by reducing HLA-G expression. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(4):415–424. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.06.022>
37. Craenmehr MH, Nederlof I, Cao M, et al. Increased HLA-G Expression in Term Placenta of Women with a History of Recurrent Miscarriage Despite Their Genetic Predisposition to Decreased HLA-G Levels. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):625. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030625>
38. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):429–438. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt056>
39. Reeves E, James E. Tumour and placenta establishment: The importance of antigen processing and presentation. *Placenta.* 2017;56:34–39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.025>
40. Нижегородова Ж.Б., Зафранская М.М. $\gamma\delta$ T-лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные обязанности // *Медицинская иммунология.* — 2009. — Т. 11. — № 2–3. — С. 115–130. [Nizhegorodova ZB, Zafranskaya MM. $\gamma\delta$ T-limfocity: obshchaya harakteristika, subpopulyacionnyy sostav, biologicheskaya rol' i funkcional'nye obyazannosti. *Medicinskaya immunologiya.* 2009;11(2–3):115–130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-115-130>
41. Santoni A, Carlino C, Stabile H, et al. Mechanisms underlying recruitment and accumulation of decidual NK cells in uterus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2008;59(5):417–424. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00598.x>
42. Kemp MW. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation. *Front Immunol.* 2014;5:574. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00574>
43. Otun HA, Lash G, Innes BA, et al. Effect of Tumour Necrosis Factor- α in combination with Interferon- γ on first trimester extravillous trophoblast invasion. *J Reprod Immunol.* 2011;88(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.10.003>
44. Sherwood AM, Desmarais C, Livingston RJ, et al. Deep sequencing of the human TCR γ and TCR β repertoires suggests that TCR β rearranges after $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cell commitment. *Sci Transl Med.* 2011;3(90):90ra61. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002536>
45. Davey MS, Willcox CR, Hunter S, et al. V δ 2+ T cells — Two subsets for the price of one. *Front Immunol.* 2018;9:2106. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02106>
46. Erkers T, Stikvoort A, Uhlin M. Lymphocytes in placental tissues: Immune regulation and translational possi-

- bilities for immunotherapy. *Stem Cells Int.* 2017;2017:5738371. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/5738371>
47. Zeng W, Liu Z, Liu X, et al. Distinct Transcriptional and Alternative Splicing Signatures of Decidual CD4+ T Cells in Early Human Pregnancy. *Front Immunol.* 2017;8:682. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00682>
 48. Liu J, Hao S, Chen X, et al. Human placental trophoblast cells contribute to maternal-fetal tolerance through expressing IL-35 and mediating iTREG conversion. *Nat Commun.* 2019;10(1):4601. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12484-z>
 49. Kallikourdis M, Andersen KG, Welch KA, et al. Alloantigen-enhanced accumulation of CCR5+ “effector” regulatory T cells in the gravid uterus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(2):594–599. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0604268104>
 50. Saito S. Th17 cells and regulatory T cells: new light on pathophysiology of preeclampsia. *Immunol Cell Biol.* 2010;88(6):615–617. doi: <https://doi.org/10.1038/icb.2010.68>
 51. Tilburgs T, Strominger JL. CD8+ effector T cells at the fetal-maternal interface, balancing fetal tolerance and antiviral immunity. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(4):395–407. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12094>
 52. Le Page ME, Goodridge JP, John E, et al. Killer Ig-like receptor 2DL4 does not mediate NK cell IFN- γ responses to soluble HLA-G preparations. *J Immunol.* 2014;192(2):732–740. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301748>
 53. Barakonyi A, Kovacs KT, Miko E, et al. Recognition of nonclassical HLA class I antigens by gd T cells during pregnancy. *J Immunol.* 2002;168(6):2683–2688. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.6.2683>
 54. Nagaeva O, Jonsson L, Mincheva-Nilsson L. Dominant IL-10 and TGF- β mRNA expression in $\gamma\delta$ T cells of human early pregnancy decidua suggests immunoregulatory potential. *Am J Reprod Immunol.* 2002;48(1):9–17. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01131.x>
 55. Gomes Fagundes DL, França EL, da Silva Fernandes R.T. Changes in T-cell phenotype and cytokines profile in maternal blood, cord blood and colostrum of diabetic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(6):998–1004. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1031739>
 56. Persson G, Jørgensen N, Nilsson LL, et al. A role for both HLA-F and HLA-G in reproduction and during pregnancy? *Hum Immunol.* 2020;81(4):127–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.09.006>
 57. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of Placenta Accreta Spectrum Disorders: A Review of Current Findings. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(4):743–754. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000392>
 58. Wallace AE, Fraser R, Gurung S, et al. Increased angiogenic factor secretion by decidual natural killer cells from pregnancies with high uterine artery resistance alters trophoblast function. *Hum Reprod.* 2014;29(4):652–660. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu017>
 59. Fu B, Li X, Sun R, et al. Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(3):E231–E240. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1206322110>
 60. Silasi M, Cardenas I, Kwon J-Y, et al. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(03):199–213. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12355>
 61. Schettini JC, Gomes TV, Santos Barreto AK, et al. High Levels of CXCL8 and Low Levels of CXCL9 and CXCL10 in Women with Maternal RhD Alloimmunization. *Front Immunol.* 2017;8:700. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00700>
 62. Morandi F, Rizzo R, Fainardi E, et al. Recent Advances in Our Understanding of HLA-G Biology: Lessons from a Wide Spectrum of Human Diseases. *J Immunol Res.* 2016;2016:4326495. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/4326495>
 63. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Касаткина Е.В. Формирование перинатальной патологии: иммунологические параллели // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* — 2011. — Т. 2/2. — № 35. — С. 73–74. [Chistyakova GN, Gazieva IA, Kasatkina EV. Formirovanie perinatal'noj patologii: immunologicheskie paralleli. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* 2011;2/2(35):73–74. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Галкина Дарья Евгеньевна, к.м.н., доцент [*Daria E. Galkina*, MD, PhD, Associate Professor];
адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1 [address: 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., zd. 1];
e-mail: dashsemch@mail.ru, **SPIN-код:** 4757-7940, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7516-5203>

Макаренко Татьяна Александровна, д.м.н., доцент [*Tatiana A. Makarenko*, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: makarenko7777@yandex.ru, **SPIN-код:** 3133-7406, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2899-8103>

Окладников Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент [*Dmitry V. Okladnikov*, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: okladdm@yandex.ru, **SPIN-код:** 4971-5250, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3212-7957>