

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ АПОПТОЗА ПРИ РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТЫ

Соколов Д.И.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Резюме. В настоящем обзоре рассмотрены известные на сегодня сведения о роли иммунологических механизмов контроля процессов апоптоза на разных этапах развития плаценты. Интенсивность процессов апоптоза в человеческой плаценте прогрессивно увеличивается на протяжении всей беременности вплоть до родоразрешения. Индукция и предотвращение апоптоза в клетках плаценты — процессы, неразрывно связанные с развитием плаценты и формированием сосудистого дерева, контролируемые клетками трофобласта, а также клетками иммунной системы матери и плода. Т-лимфоциты, НК-клетки, NKT-клетки и макрофаги осуществляют надзор за процессами ангиогенеза и апоптоза в ткани плаценты, обеспечивая ее нормальное развитие и функционирование. Работа поддержана грантами Президента РФ № НШ-5268.2006.7 и МК-1355.2007.7.

Ключевые слова: апоптоз, ангиогенез, плацента, лимфоциты, макрофаги.

Sokolov D.I.

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF APOPTOSIS IN PLACENTAL DEVELOPMENT

Abstract. In present review, the data are considered that concern a role of immunological mechanisms controlling the events of apoptosis at different stages of development of placenta. Intensity of apoptotic process in human placenta is progressively increasing in the course of pregnancy, until delivery act. The processes of apoptosis induction and its prevention in placental cells are inseparably linked to development of placenta and formation of vascular system, as controlled by trophoblast cells, as well as by maternal fetal immune cells. T-lymphocytes, natural killer cells, NKT-cells and macrophages that perform surveillance over the processes of angiogenesis and apoptosis in placental tissue, thus providing its normal development and functioning. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 2-3, pp 125-138)

Введение

Апоптоз — это форма гибели клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размеров, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматических мембран без выхода содержимого клетки в окружающую среду [5]. В результате апоптоза клетки удаляются без воспалительной реакции, типичной для некроза [63]. Апоптоз — регулируемый процесс, характеризующийся взаимодействием между внеклеточными

молекулами, внутриклеточными путями трансдукции сигнала и резидентными программами самоубийства/выживания [65].

Апоптоз играет важную роль в органогенезе, гомеостазе нормальных зрелых тканей и иммунной защите многоклеточных организмов. Наличие апоптоза было описано во многих человеческих репродуктивных тканях, включая маточный эпителий [68], ткани молочной железы [87], семенников [99], яичников [85] и плацентарных ворсин [109]. Апоптоз играет одну из важнейших ролей в развитии человеческой плаценты [52, 71] и имеет значение при патологии развития и функционирования плаценты [55, 69]. Клетки, вошедшие в апоптоз, были обнаружены и в материнских, и в плодовых зонах плаценты в течение нормальной беременности, наличие этих клеток может быть связано со стадией плацентарного развития, включая инвазию трофобласта [100], трансформацию спиральных артерий [13], дифференцировку трофобласта [71] и роды [92].

Адрес для переписки:

Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3,
ГУ Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта,
лаборатория иммунологии.
Домашний адрес: 199282, Санкт-Петербург,
ул. Крыленко, 45, корп. 1, кв. 5.
Тел.: (812) 328-98-50.
Тел./факс: (812) 323-75-45.
E-mail: corbie@hotmail.ru

Интенсивность процессов апоптоза в человеческой плацентарной ткани прогрессивно увеличивается на протяжении всей беременности вплоть до родоразрешения [92]. Однако запуск и прогрессирование процессов апоптоза в плаценте напрямую не связан с инициацией родов, а связан с особенностями микроокружения клеток плаценты и концентрацией ростовых и других факторов [30]. Индукция апоптоза в клетках плаценты, так же как и его предотвращение, — процессы, неразрывно связанные с развитием плаценты и формированием сосудистого дерева, контролируемые клетками трофобласта, а также клетками иммунной системы матери и плода. Макрофаги, Т-лимфоциты, NK- и NKT-клетки обеспечивают инвазию трофобласта в стенку матки, нормальное развитие и функционирование плаценты, осуществляя регуляцию процессов апоптоза и ангиогенеза в плаценте. Клетки плаценты, подвергшиеся апоптозу, практически сразу удаляются макрофагами путем фагоцитоза [75]. Апоптоз играет важную роль в приобретении толерантности материнской иммунной системы к отцовским антигенам, экспрессируемым клетками трофобласта [7, 100]. При такой патологии беременности, как гестоз, происходит нарушение регуляции процессов апоптоза клеток плаценты, что, по-видимому, может вносить вклад в патофизиологию этого заболевания [9, 55].

Краткий обзор механизмов апоптоза

Апоптоз является активным процессом, благодаря которому лишние или дисфункциональные клетки устраняются с целью нормального функционирования ткани. В развитии апоптоза выделяют три стадии: индукторную, эффекторную и стадию деградации. Две последние стадии одинаковы для всех разновидностей апоптоза. Первая стадия апоптоза проявляется разнообразно в зависимости от типа клеток и индукторных факторов. Это разнообразие объединяют в две группы, в одну из которых входят ситуации, когда предсуществующая программа гибели включается под действием внешних факторов, например, цитокинов (TNF α), гормонов или антигенов, во вторую — случаи, когда программа гибели реализуется в результате активации внутренних факторов [5]. Центральными молекулами, ответственными за реализацию апоптоза в клетке, являются каспазы — семейство цистеиновых протеаз, которые расщепляют многочисленные клеточные белки, запуская каскадные реакции апоптоза [100]. Вместе с тем, в клетке имеются эндогенные ингибиторы каспаз, предотвращающие каскадные реакции с их участием. К таким ингибиторам относятся: flice-подобные ингибиторные белки (FLIPs: flice-like inhibitory proteins), ингибиторы апоптоза (IAPs: inhibitors

of apoptosis) и члены семейства Bcl-2. Сбалансированная экспрессия белков семейства Bcl-2, по-видимому, играет центральную роль в программах самоубийства/выживания. Это семейство состоит из антиапоптотических (Bcl-2, Bcl-xLong, Mcl-1) и проапоптотических (Bax, Bcl-xShort, Bak, Bad) генов и их продуктов. Изменение нормального соотношения этих белков в клетке может индуцировать апоптоз или увеличить выживаемость клетки [81].

Апоптоз, вызванный действием внешних факторов. В этом случае индукция апоптоза осуществляется путем связывания лиганда с соответствующим рецептором на поверхности клетки. К таким рецепторам относятся молекулы суперсемейства рецепторов TNF α [56]. В настоящее время идентифицированы восемь членов этого семейства: Fas (CD95/APO-1), TNF-R1 (CD120a), APO-3 (death receptor 5/WSL-1/TRAMP/LARD), TRAIL-R1 (death receptor 4), TRAIL-R2 (death receptor 5/TRICK2), death receptor 6, EDAR и NGFR [8]. Для указанных рецепторов имеются соответствующие им лиганды, которые могут существовать как в виде связанных с мембранами других клеток рецепторов, так и в растворимой форме [29]. Взаимодействие лиганда и его рецептора приводит к активации каскада внутриклеточных реакций [91]. В результате последовательных реакций происходит активация каспазы-8 и каспазы-10 [103], активирующих эффекторные каспазы-3, каспазы-6 и каспазы-7 [49], которые, в конечном счете, обеспечивают гибель клетки.

Апоптоз, вызванный действием внутренних факторов. В отличие от экзогенного пути, который зависит от передачи сигналов через рецепторы гибели, в эндогенном пути сигнал инициации апоптоза поступает от митохондрий. В ответ на разные стрессорные ситуации, такие как повреждение ДНК или отсутствие факторов роста, активируется митохондриальный белок p53. Этот белок называют онкосупрессором, поскольку его присутствие приводит к гибели клеток с нарушениями в геноме, тогда как при мутациях гена p53 такие клетки выживают и часто становятся источником злокачественного роста. В норме белок p53 не экспрессируется. Его участие в индукции апоптоза связано с активацией гена WAF, кодирующего ингибитор циклинзависимых киназ p21WAF1/CIP1, и инициацией вступления клетки в цикл (с участием продуктов генов Rb и c-myc). С другой стороны, p53 супрессирует Bcl-2 и активирует фактор Bax, димерная форма которого активирует сериновую протеазу Ich-1, то есть обуславливает переход к универсальному этапу индукции апоптоза и активации эффекторных каспаз [5, 74]. Однако экзогенные и эндогенные пути не всегда автономны, потому что p53 может регулировать экспрессию некоторых рецепторов

гибели, а митохондриальный путь может усиливать сигналы, ассоциированные с рецепторами гибели [88, 94].

Экзогенно и эндогенно индуцированный апоптоз в конечном итоге приводит к одному и тому же феномену, а именно — к активации эффекторных каспаз. Эффекторные каспазы, к которым относятся каспаза-3, каспаза-6 и каспаза-7, дестабилизируют ядерную мембрану, расщепляют белки цитоскелета и другие клеточные белки, включая ферменты репарации ДНК [43]. Кроме того, эффекторными каспазами расщепляется ингибитор дезоксирибонуклеазы. В результате активированная каспазами дезоксирибонуклеаза разрезает геномную ДНК на фрагменты длиной 200-bp [40], завершая апоптоз.

Роль апоптоза при инвазии бластоцисты и трофобласта в стенку матки

Нормальное развитие плаценты зависит от успешной инвазии и дифференцировки трофобласта. В результате формируется оптимальный контакт между маткой и плацентой, а также хорошо развитая сосудистая сеть, обеспечивающая достаточную оксигенацию и обмен веществ через плаценту.

Имплантация зародыша состоит из трех последовательных фаз: первичный контакт, адгезия и инвазия. В каждой из указанных фаз активное участие принимают процессы апоптоза. На стадии приближения и первичного контактирования бластоцисты с эндометрием секретируемые бластоцистой факторы снижают вероятность вхождения клеток эндометрия в апоптоз. Напротив, на стадии прилипания наблюдается паракринная стимуляция апоптоза в клетках эндометрия вокруг прикрепленной бластоцисты, что обеспечивает облегчение ее инвазии. Одним из возможных механизмов индукции апоптоза в клетках эндометрия при адгезии бластоцисты является Fas/FasL взаимодействие, поскольку клетки эндометрия имеют повышенный уровень экспрессии Fas, тогда как трофоэктодерма бластоцисты имеет выраженную экспрессию FasL [45].

В дальнейшем трофоэктодерма бластоцисты дает начало ворсинчатому и экстравиллезному трофобласту. Ворсинчатый трофобласт состоит из клеток цитотрофобласта, которые непрерывно соединяются, формируя многоядерный синцитиотрофобласт. Экстравиллезный трофобласт — специализированная популяция клеток цитотрофобласта: интерстициальный экстравиллезный трофобласт внедряется в стенку матки, а клетки эндоваскулярного экстравиллезного трофобласта трансформируют спиральные артерии матки для

обеспечения адекватного кровоснабжения плода [60, 72]. Такая трансформация, по-видимому, идет путем индукции апоптоза эндотелиальных клеток, выстилающих просвет спиральных сосудов матки, при полной утрате гладкомышечных клеток, окружающих сосуд [39]. Это предположение подкрепляется сведениями об экспрессии эндотелием спиральных артерий Fas, тогда как клетки трофобласта экспрессируют FasL. По-видимому, таким же путем клетки трофобласта вовлекают в апоптоз гладкомышечные клетки спиральных артерий [13].

Таким образом, индукция трофобластом апоптоза в эндотелиальных клетках матки, и, возможно, в гладкомышечных клетках, является решающей для модернизации спиральных артерий и обеспечивает адекватное кровоснабжение для развивающегося плода. Нарушения экспрессии трофобластом FasL или реакции эндотелия и гладкомышечных клеток спиральных артерий на проапоптотические стимулы могут привести к таким патологиям беременности, как гестоз или плацентарная недостаточность вследствие недостаточной инвазии трофобласта и последующей ишемии ткани плаценты.

Дальнейший рост трофобласта, развитие и нормальное функционирование плаценты, формирование сосудистого дерева плаценты неразрывно связаны с апоптозом. Морфологическая картина, характерная для апоптоза, была описана в нормально развивающейся плаценте [92]. Ворсинчатый трофобласт — активная ткань, которая претерпевает постоянное изменение структуры и обновление клеточного состава при помощи апоптоза. Апоптоз не только вовлечен в удаление стареющих синцитиотрофобластов, но и вызывает слияние клеток цитотрофобласта и формирование синцитиального слоя [53]. При таких патологиях, как гестоз, обнаружена чрезмерная активация процессов апоптоза ворсинчатого трофобласта в сравнении с нормальной беременностью, что указывает на важность нормальной регуляции этих процессов при инвазии трофобласта и его последующего развития [33]. Не исключено, что апоптоз также имеет большое значение при инициации родов [92], поскольку в плаценте концентрация провосполительных цитокинов, в том числе $\text{TNF}\alpha$, в этот момент многократно увеличивается [26].

Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в регуляции развития плаценты

Плацента — постоянно развивающийся орган. Формирование сосудистой сети сначала путем васкулогенеза, а затем путем ангиогенеза сопро-

вождается гибелью клеток путем апоптоза [83, 37]. После пролиферации и дифференцировки стареющие клетки трофобласта выборочно удаляются путем апоптоза и заменяются более молодыми клетками [72].

Формирование первых фетальных капилляров путем васкулогенеза происходит в конце третьей недели гестации. В пределах ворсинок клетки мезенхимы дифференцируются в гемангиобласты, а затем часть из них дифференцируется в эндотелиальные клетки, образующие примитивную сосудистую сеть. В дальнейшем формируется зрелая сеть сосудов путем образования новых и ремоделирования существующих сосудов, что происходит, в основном, за счет процессов ангиогенеза и апоптоза.

Дифференцировка мезенхимальных клеток-предшественников в гемангиобласты и их дальнейшая дифференцировка в эндотелиальные клетки находится под контролем ростовых факторов VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и bFGF (фактор роста фибробластов) и их рецепторов VEGF-R и FGF-R. Формирование и стабилизация первичных сосудов находятся под контролем VEGF, bFGF, действующих на эндотелиальные клетки через соответствующие рецепторы, а также ангиопоэтинов Ang-1 и Ang-2, действующих через рецепторы Tie-1 и Tie-2 (рис. 1) [47, 107]. Дальнейшее формирование сосудистой сети плаценты идет путем ангиогенеза. Начиная с этой стадии развития до конца второго триместра беременности, новые фетальные сосу-

ды образуются путем капиллярного почкования и инвагинации — так называемый разветвляющийся ангиогенез. В результате образуется капиллярная сеть в пределах стволовых и незрелых промежуточных ворсин. Начиная с третьего триместра и до конца беременности, сосуды образуются преимущественно путем элонгации и внедрения эндотелиальных клеток в стенку сосуда (неразветвляющегося ангиогенеза). В результате формируется зрелая сеть из сосудов разного размера (рис. 1).

В регуляции ангиогенеза в плаценте участвуют ростовые факторы bFGF, VEGF, плацентарный ростовой фактор (PlGF), ангиопоэтин-1 (Ang-1), Ang-2, обладающие ангиогенным и антиапоптотическим действием, а также антиангиогенные молекулы эндостатин, ангиостатин, тромбоспондин-1 (TSP-1), $\text{TNF}\alpha$, $\text{TGF}\beta$, $\text{IFN}\gamma$, обладающие антиангиогенным и проапоптотическим действием в отношении эндотелиальных клеток (табл. 1). Основными источниками этих цитокинов в плаценте могут быть как сами эндотелиальные клетки, так и клетки трофобласта, плацентарные макрофаги.

VEGF оказывает ангиогенное действие, стимулируя миграцию, пролиферацию и протеолитическую активность эндотелиальных клеток [42]. VEGF играет огромную роль в обеспечении нормального формирования плаценты, формирования ее сосудистого русла, роста и развития эмбриона. Этот ростовой фактор, действуя через рецептор Flk-1 на эндотелиальных клетках, за-

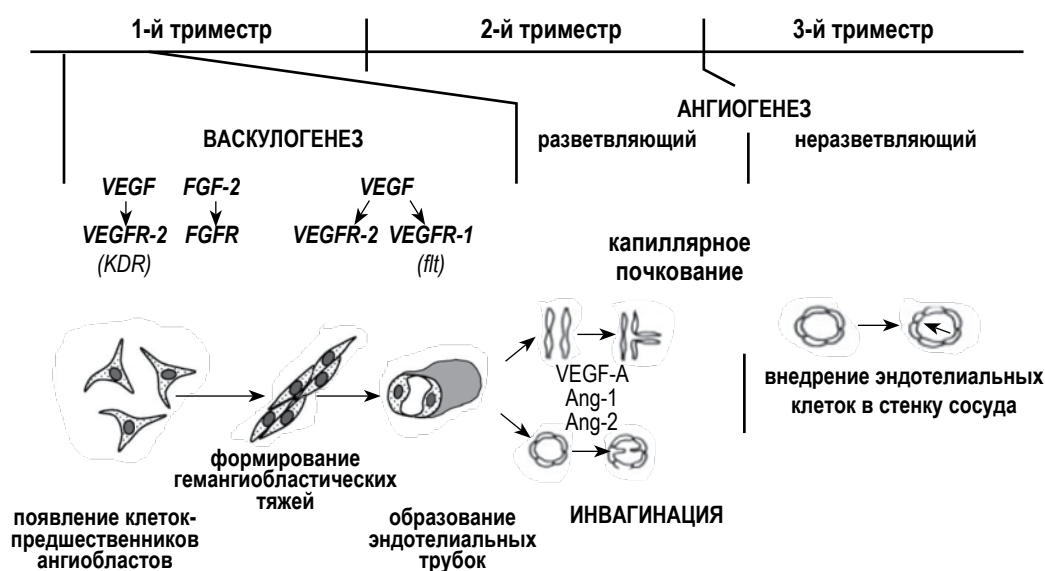


Рисунок 1. Васкулогенез и ангиогенез плаценты на различных этапах ее развития контролируется ростовыми факторами, влияющими на клетки через соответствующие рецепторы. (Модифицирован из Charnock-Jones D.S. et al. [28], Geva E. et al. [47])

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВ НА АНГИОГЕНЕЗ И АПОПТОЗ

Ростовые факторы и цитокины	Влияние на апоптоз	Влияние на ангиогенез
VEGF	ингибирует	активирует, увеличивает выживаемость клеток, контролирует все этапы ангиогенеза
bFGF	ингибирует	активирует, увеличивает выживаемость клеток
PlGF	ингибирует	увеличивает выживаемость клеток, потенцирует действие VEGF
Ang-1	ингибирует	активирует, увеличивает выживаемость клеток
Ang-2	ингибирует	активирует, увеличивает выживаемость клеток
Эндотелин-1	ингибирует	активирует
IGF-I	ингибирует	активирует
IL-8	различные изоформы могут либо индуцировать, либо ингибировать апоптоз	активирует миграцию эндотелиальных клеток
Эндостатин	активирует апоптоз эндотелиальных клеток	ингибирует
Ангиостатин	активирует апоптоз эндотелиальных клеток	ингибирует
TSP-1	активирует апоптоз эндотелиальных клеток	ингибирует
TNF α	активирует	ингибирует
IFN γ	активирует	ингибирует
TGF β	активирует	ингибирует
IL-10	ингибирует апоптоз, индуцированный TNF α или IFN γ	ингибирует

щищает эндотелиальные клетки от апоптотической гибели в течение эмбрионального развития. VEGF увеличивает жизнеспособность эндотелиальных клеток, защищая клетки от апоптоза [10, 37], индуцированного TNF α . Это свойство VEGF связано с его способностью повышать экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 в эндотелиальных клетках и увеличивать адгезию клеток к матриксу за счет усиления экспрессии интегринов на их поверхности. Обнаружено, что VEGF увеличивает количество и жизнеспособность циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток в кровотоке не только в эмбриональный период, но и во взрослом организме. Этот фактор способствует активному накоплению таких клеток-предшественников в местах активного ангиогенеза [11, 59]. bFGF способствует выживанию эндотелиальных клеток и их защите от апоптоза, индуцированного TNF α и IFN γ , что также связано с усилением экспрессии Bcl-2 [93]. Ang-1 и PlGF обеспечивают ремоделирование сосудистой сети в плаценте [21, 96]. Ang-1, Ang-2 вместе с VEGF обеспечивают переключение разветвляющего ангиогенеза на неразветвляющий ангиогенез (рис. 1) в начале третьего триместра беременности [47]. PlGF потенцирует пролиферацию, стимулирующее действие VEGF в отношении эндотелиальных

клеток, а также увеличивает проницаемость сосудов [31, 42]. Показано, что PlGF может защитить клетки трофобласта от апоптоза, увеличивая экспрессию нескольких антиапоптотических белков, включая Bcl-2, Mcl-1 и XIAP, что предотвращает активацию каспаз. Кроме того, в ответ на удаление факторов роста PlGF может активировать MAPK пути трансдукции, такие как c-Jun-N протеинкиназу и p38-киназу, но не ERK-1 и ERK-2 в клетках трофобласта [35], что также предотвращает индукцию апоптоза.

При гипоксии на начальных этапах плацентации в норме стимулируется ангиогенез. Это происходит за счет повышения продукции ангиогенных ростовых факторов (VEGF) гладкомышечными клетками и фибробластами, а также за счет усиления экспрессии VEGF-рецепторов на эндотелиальных клетках. С другой стороны, гипоксия на поздних сроках гестации может привести к нарушению всех функций эндотелиальных клеток, и, в конечном счете, к их апоптозу [50, 110].

Противодействуя пролиферации, чрезмерный апоптоз эндотелиальных клеток может ограничить ангиогенез и привести к регрессии сосудистой сети. Факторы роста VEGF, bFGF, Ang-1 не только стимулируют пролиферацию

и миграцию эндотелиальных клеток, но и ингибируют апоптоз эндотелиальных клеток [46, 66]. Блокирование антиапоптотических сигналов этих цитокинов может привести к нарушениям формирования сосудистой сети в течение эмбрионального развития. Показано, что нарушение экспрессии эндотелиальными клетками гена *VE-cadherin* блокировало способность VEGF-A стимулировать фосфатидилинозитол-3'-киназный (phosphatidylinositol-3'-kinase (PI3K)/Akt) путь трансдукции сигнала. В результате предотвращалась способность VEGF-A стимулировать экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2, что в свою очередь нарушало формирование сосудистой сети [22]. Нарушение проапоптотических сигналов, реализуемых в эндотелиальных клетках через MAPK-киназу, также ведет к нарушению ангиогенеза и формирования сосудистой сети [106]. Принимая во внимание, что VEGF активирует MAPK-киназы ERK1/2 и ERK1/2 для стабилизации белка Bcl-2 [17, 36], можно предположить, что ингибирование MAPK-киназ приводит к перекрестным нарушениям реализации как ангиогенеза, так и апоптоза. Таким образом, антиапоптотическое действие VEGF в отношении эндотелиальных клеток, необходимое для нормального формирования сосудистой сети при развитии эмбриона, осуществляется через совместную активацию MAPK и PI3K/Akt путей трансдукции.

Выживание и апоптоз эндотелиальных клеток — необходимые для ангиогенеза процессы, которые регулируются балансом проангиогенных и антиангиогенных факторов (табл. 1). Антиангиогенные цитокины могут индуцировать апоптоз через активацию проапоптотических Вах-белков, протеинкиназы С или каспаз. Эндостатин инги-

бирует пролиферацию эндотелиальных клеток, ангиогенез и рост опухолей. Показано, что эндостатин, действуя через тирозин-киназу, снижает экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-XL [34]. Ангиостатин непосредственно вызывает апоптоз эндотелиальных клеток [70]. Тромбоспондин-1 последовательно активизирует CD36, p59fyn, каспазу-3 и p38 MAPK, индуцируя апоптоз эндотелиальных клеток [58]. Особый интерес представляет TNF α , который способен в определенных условиях защищать эндотелиальные клетки от апоптоза. TNF α увеличивает жизнеспособность эндотелиальных клеток через индукцию экспрессии антиапоптотического белка A1 и секреции эндотелиальными клетками проангиогенных факторов (IL-8, VEGF, bFGF), а также через усиление экспрессии рецепторов для VEGF (Flt-1, KDR). При этом VEGF, bFGF, PlGF аутокринно способны усиливать экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 и экспрессию интегринов [19, 86], что приводит к повышению жизнеспособности эндотелиальных клеток. С другой стороны, при высоких концентрациях TNF α вызывает апоптоз эндотелиальных клеток [37, 78]. Следовательно, эндогенные ингибиторы ангиогенеза обладают проапоптотическими эффектами в отношении эндотелиальных клеток и контролируют интенсивность процессов ангиогенеза за счет индукции апоптоза.

Таким образом, нормальное развитие сосудистой сети плаценты регулируется балансом проангиогенных и антиангиогенных стимулов в отношении эндотелиальных клеток, поскольку этот баланс определяет их выживаемость или предрасположенность к апоптогенным стимулам. Апоптоз эндотелиальных клеток обеспечивает ремоделирование сосудистой сети и, по-видимому, играет важное значение при переключении разветвляющегося ангиогенеза на неразветвляющийся. Нарушение такого переключения вследствие нарушений в реализации ангиогенеза или апоптоза может привести к патологии развития сосудистой сети плаценты (рис. 2).

Иммунологические механизмы контроля инвазии трофобласта и развития плаценты

Плацента и плод для организма матери являются полуаллогенным трансплантатом. Несмотря на экспрессию клетками трофобласта чужеродных антигенов, плацента и плод не подвергаются отторжению. Очевидно, что инвазия трофобласта и развитие плаценты должны находиться под иммунологическим надзором. Более того, контроль за соблюдением баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов, а также проапоптотических



Рисунок 2. Нарушение переключения разветвляющегося ангиогенеза на неразветвляющийся ангиогенез (модифицирован из Kaufmann P. et al. [61])

и антиапоптотических стимулов обеспечивается клетками иммунной системы через секрецию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Регуляция нормального развития и функционирования плаценты находится в общем контексте иммунологических взаимоотношений материнского организма и плаценты в соответствии с концепцией переключения Th1-ответа на Th2-ответ при физиологической беременности. При этом смещение баланса в сторону Th2-опосредованного гуморального иммунного ответа обеспечивает нормальное развитие плода и толерантность иммунной системы матери по отношению к полуаллогенному трансплантату, каковым является плод [44, 104]. В организме беременной женщины существует физиологический механизм, обеспечивающий сохранение плода. Показано, что HLA-G, неклассический главный антиген гистосовместимости I класса, продуцируемый только в клетках экстравиллезного трофобласта, может защищать трофобласт в условиях недостаточной иммунной толерантности матери к плоду, способствовать инвазии цитотрофобласта и формированию плаценты. Инвазия клеток цитотрофобласта сопровождается активацией лимфоцитов Th1-типа. Эти лимфоциты, секретируя цитокины, в частности IFN γ , индуцируют экспрессию HLA-G на поверхности клеток цитотрофобласта. Молекулы HLA-G обеспечивают переключение Th1-ответа на Th2-ответ, что предотвращает эмбриотоксические эффекты на протяжении всей беременности. С одной стороны, IL-10, секретируемый Th2-лимфоцитами, обладает антиапоптотическим эффектом в отношении клеток трофобласта, увеличивая экспрессию FLIP в клетках трофобласта и экспрессию FasL на их поверхности [41, 80]. С другой стороны, IL-10 усиливает экспрессию HLA-G клетками трофобласта, способствуя ингибированию цитотоксических эффектов CD8⁺ лимфоцитов и натуральных киллеров [77]. Более того, молекулы HLA-G напрямую подавляют цитотоксические эффекты CD8⁺ лимфоцитов и NK-клеток [73, 84]. При таких патологиях, как гестоз, происходит смещение Th1/Th2-баланса в сторону Th1-лимфоцитов [21]. Это, в свою очередь, может вызвать чрезмерную активацию цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, что может привести к отторжению плода [102].

Вместе с тем в плаценте обнаружены вошедшие в апоптоз Т-лимфоциты [48, 76]. Описана также гибель антиген-специфических Т-лимфоцитов в течение беременности. По-видимому, материнская иммунная система все же распознает чужеродные антигены плода, но клетки трофобласта способны индуцировать апоптоз та-

ких лимфоцитов. Толерантные Т-лимфоциты, избежавшие гибели во время беременности, способны восстанавливать способность ответа на отцовские антигены [57, 98]. Одним из возможных механизмов обеспечения толерантности материнских Т-лимфоцитов может быть Fas/FasL-опосредованный апоптоз, поскольку клетки трофобласта экспрессируют FasL и способны вызвать в экспериментальной системе *in vitro* апоптоз антигенспецифических Т-лимфоцитов, экспрессирующих Fas [62].

В норме NK-клетки матки продуцируют IFN γ , необходимый для ремоделирования сосудов при беременности, однако усиление цитотоксичности NK-клеток может оказаться разрушительным для плода. Поэтому при нормальной беременности NK-клетки матки экспрессируют KIR2DL4-рецепторы, которые связываются с молекулами HLA-G, обеспечивая одновременное подавление цитотоксичности при активации продукции IFN γ [20]. С другой стороны, при гестозе NK-клетки через продукцию IFN γ способны активировать плацентарные NK-клетки. В свою очередь, макрофаги способны секретировать IL-12, приводящий к активации NK-клеток, запуская ранний воспалительный ответ. Данное предположение подтверждается тем, что при гестозе обнаружены чрезмерно высокие концентрации IL-12 в сыворотке крови и в ткани плаценты, сопровождающиеся увеличением количества активированных NK-клеток в периферической крови [2, 3, 14]. Отмечено также, что при гестозе увеличивается адгезия NK-клеток к эндотелиальным клеткам [105]. Таким образом, активация плацентарных макрофагов и повышение секреции этими клетками IL-12, а также снижение продукции IL-10 вследствие переключения на Th1-ответ и снижение экспрессии HLA-G клетками трофобласта может инициировать цитотоксическую активность материнских NK-клеток и CD8⁺ лимфоцитов. С другой стороны, в последнее время все чаще появляются сведения о первичном активирующем влиянии трофобласта на NK-клетки матери, в том числе децидуальные NK-клетки. При этом NK-клетки через секрецию IFN γ переключают Th2-ответ на Th1-ответ, запуская тем самым цитотоксические реакции с участием CD8⁺ лимфоцитов [16, 89, 90]. В этом случае Th1-лимфоциты, продуцируя провоспалительные цитокины TNF α и IFN γ , могут вызвать апоптоз клеток трофобласта, эндотелиальных клеток и других клеток плаценты. Эти же цитокины индуцируют экспрессию XAF1 [95] или Fas [12] в клетках цитотрофобласта, увеличивая активность каспазы-3 [67]. Показано, что повышенный уровень TNF α и IFN γ в зоне плацентарного ложа коррелирует с высоким уровнем случаев преждевременного

прерывания беременности [15]. С другой стороны, низкий уровень цитокинов IL-4 и IL-10 в зоне плацентарного ложа приводит к остановке развития плаценты и замершей беременности [23]. Таким образом, чрезмерная активность Th1-лимфоцитов, NK-клеток, цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов или недостаточная активность Th2-лимфоцитов так или иначе ведет к патологии беременности.

NKT-лимфоциты с фенотипом CD3⁺/CD16⁺/CD56⁺ также принимают участие в регуляции процессов апоптоза при беременности через регуляцию Th1/Th2-баланса. Клетки NKT фенотипически и функционально гетерогенны: одни экспрессируют IL-18R и продуцируют IFN γ , другие не экспрессируют IL-18R и продуцируют IL-4. Направляя иммунный ответ в сторону Th1 или Th2, NKT регулируют развитие условий для развития аутоиммунной патологии, при которой повышается количество NKT-клеток с усиленной продукцией IFN γ и IL-4. Одна из субпопуляций NKT-клеток — iNKT — экспрессирует рецепторы для IL-12 и отвечает на активацию этим цитокином секрецией IFN γ и IL-4, которые для них являются аутокринными регуляторами. Кроме продукции цитокинов NKT выполняют эффекторные функции. Активированные IL-12, они проявляют цитолитическую активность в отношении опухолевых и вирусинфицированных клеток. В противоопухолевом иммунитете iNKT активируют и NK и CD8⁺ цитотоксические лимфоциты, а в состоянии активации сами выполняют функции клеток-эффекторов [4]. Увеличение в периферической крови больных гестозом беременных NKT-клеток [2], возможно, свидетельствует об их активной роли в сдвиге баланса Th1/Th2-ответа в сторону Th1-ответа. Возможно, именно эти клетки являются инициаторами активации цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток, запускающими цитотоксические реакции против плода при гестозе.

Таким образом, нормальное течение беременности и развитие плаценты, при котором соблюдается паритет между процессами ангиогенеза и апоптоза, обеспечивается адекватной экспрессией молекул HLA-G, угнетением цитотоксических реакций против клеток плаценты со стороны материнской иммунной системы, сдвигом баланса Th1/Th2 в сторону Th2-ответа и продукцией Th2-лимфоцитами IL-4 и IL-10. За счет продукции IFN γ NK-клетки участвуют в контроле инвазии трофобласта, remodelировании сосудов плаценты и, вероятно, поддерживают плацентарные макрофаги в активном состоянии.

Ведущую роль в продукции хемокинов, цитокинов, ростовых и других факторов в плаценте приписывают плацентарным макрофагам.

Именно эти клетки могут существенно изменять цитокиновый баланс в микроокружении клеток плаценты.

Плацентарные макрофаги располагаются в тесном контакте с клетками трофобласта и фетальными капиллярами. Уже на 4 неделе макрофаги обнаруживаются рядом с ворсинами хориона [24, 97] и находятся в достаточно больших количествах в ткани плаценты на протяжении всей беременности [64]. К концу первого триместра беременности, макрофаги обнаруживаются в строме, окружающей экстравиллезный трофобласт, и принимают активное участие в remodelировании спиральных артерий. Первоначально предполагали, что эта плотная макрофагальная инфильтрация отражала иммунный ответ против внедрившегося трофобласта. В настоящее время считается, что макрофаги обеспечивают инвазию трофобласта [6], а также индукцию, контроль и завершение процессов ангиогенеза и апоптоза, участвуя в формировании сосудистого дерева плаценты и удаляя вошедшие в апоптоз клетки.

В норме плацентарные макрофаги способны секретировать провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8), ростовые и проангиогенные факторы (VEGF, bFGF, GM-CSF, M-CSF), активные формы кислорода, антиангиогенные факторы (TSP-1, TNF α , IL-1, IP-10, TGF β , MIG). Плацентарные макрофаги за счет секреции цитокинов могут не только изменять цитокиновый баланс, действуя на клетки микроокружения эндотелиальных клеток, но и самостоятельно активно влиять на все этапы ангиогенеза и развития плаценты. Макрофаги могут активно влиять на увеличение жизнеспособности эндотелиальных клеток (через секрецию VEGF, bFGF и изменение структуры экстрацеллюлярного матрикса) или вызывать апоптоз эндотелиальных клеток (через секрецию TSP-1 и TNF α). Макрофаги являются одним из основных источников VEGF в плаценте в первом триместре беременности. При этом активность VEGF регулируется клетками трофобласта при помощи растворимой формы рецептора для VEGF — sFlt-1 [32]. Аналогичным образом макрофаги эффективно участвуют в контроле роста капилляров и регуляции образования грануляционной ткани при хроническом воспалении и ранозаживлении. В этом случае макрофаги иницируют процессы ангиогенеза, секретируя проангиогенные факторы, которые влияют на пролиферацию, миграцию и дифференцировку эндотелиальных клеток. Макрофаги также секретируют ферменты, разрушающие и изменяющие структуру экстрацеллюлярного матрикса, стимулируя рост и развитие сосудистой сети. Затем макрофаги переключаются на секрецию антиангиогенных

факторов (TSP-1, TNF α), обеспечивающих терминацию ангиогенеза за счет индукции апоптоза в эндотелиальных клетках. Нарушение такого переключения с проангиогенного на антиангиогенный профиль продукции цитокинов может приводить к неконтролируемому ангиогенезу, изменению баланса между разветвляющим и неразветвляющим ангиогенезом в плаценте. Это приводит к нарушению строения сосудистого дерева плаценты, что в конечном итоге может привести к ишемии ткани плаценты и гестозу [51, 61, 82].

В течение беременности количество апоптотического материала, который выделяется из синцитиотрофобласта в материнское кровообращение, значительно, особенно к концу беременности, увеличивается [54]. Антигены плода способны индуцировать или потенцировать иммунный ответ материнского организма. Поэтому своевременное удаление погибших или погибающих клеток трофобласта перед тем, как их содержимое попадет в материнский кровоток, является критическим для избегания повреждения ткани плаценты и отторжения эмбриона. Кроме того, аутоантигены могут образовываться при ремоделировании спиральных артерий матки, когда происходит апоптотическая гибель эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов. В норме удаление апоптотических клеток эффективно обеспечивается макрофагами ткани или циркулирующими моноцитами в периферической крови. Однако макрофаги в данном случае обеспечивают не только удаление мертвых клеток путем фагоцитоза, но и являются активными участниками реконструирования ткани плаценты, индуцируя апоптоз в одних клетках и увеличивая выживание соседних клеток [6]. Показано, что макрофаги способны экспрессировать на собственной мембране FasL, индуцируя апоптоз клеток-мишеней. Такими мишенями могут быть эндотелиальные клетки спиральных артерий матки, а также нейтрофилы, активирующиеся при внедрении трофобласта в стенку матки [13, 18]. Захват и фагоцитоз макрофагами клеток, вошедших в апоптоз, может индуцировать противовоспалительную или иммуносупрессивную реакции. Показано, что после совместного культивирования моноцитов с апоптотическими лимфоцитами происходило ингибирование секреции моноцитами TNF α , тогда как продукция IL-10 и TGF β увеличивалась. В свою очередь IL-10 и TGF β обеспечивают выживание трофобласта, снижая провоспалительные эффекты на границе между плацентой и тканью матки [101]. Кроме того, поглощение апоптотических телец макрофагами, активированными IFN γ , TNF α или ЛПС, приводит к подавлению их способности индуцировать апоптоз [38]. Поглощение

апоптотических телец макрофагами в плаценте обеспечивает не только удаление нежелательного антигенного материала, но и дополнительную стимуляцию Th2-лимфоцитов и ингибирование провоспалительных процессов в течение всей беременности. Это обеспечивается переключением макрофагов на синтез и секрецию IL-10, IL-4, IL-6 при поглощении клеток плаценты или стенки матки, вошедших в апоптоз. Эта гипотеза подтверждается тем, что при гестозе в зоне плацентарного ложа в месте контакта плацентарных макрофагов и клеток трофобласта преимущественно накапливаются TNF α [1] и IFN γ , тогда как при нормальной беременности накапливаются IL-10, IL-4, IL-6 [25, 79]. При гестозе в крови беременных могут накапливаться антифосфолипидные или антиэндотелиальные антитела [108], инициирующие антителозависимую клеточную цитотоксичность макрофагов в отношении клеток плаценты с последующей активацией, секрецией провоспалительных цитокинов и запуском цитотоксических реакций. Инфекционные агенты или аутоиммунный ответ могут привести к активации макрофагов с последующей секрецией провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, например, TNF α , способны индуцировать экспрессию Fas на поверхности эндотелиальных клеток, клеток трофобласта и других клеток плаценты. Активированные макрофаги, экспрессирующие на своей поверхности FasL, способны индуцировать апоптоз в этих клетках и привести к преждевременному прерыванию беременности. Таким образом, макрофаги — активные участники формирования плаценты — отвечают за контроль процессов ангиогенеза, апоптоза и вносят огромный вклад в создание иммунологической толерантности материнского организма к полуаллогенным клеткам плода.

Заключение

Нормальное развитие плаценты определяется соотношением сразу нескольких факторов. Во-первых, соотношение ангиогенных и антиангиогенных стимулов в отношении эндотелиальных клеток определяет их выживаемость или предрасположенность к апоптогенным стимулам. При нормальном соотношении этих факторов происходит нормальное образование первичной, а затем окончательно сформированной сосудистой сети плаценты за счет переключения разветвляющегося ангиогенеза на неразветвляющийся. Во-вторых, нормальный баланс между апоптогенными и антиапоптогенными стимулами определяет выживаемость клеток трофобласта и эндотелиальных клеток развивающейся плаценты. Такой баланс определяет успешность инвазии трофобласта, ремоделирования спираль-

ных артерий матки, формирования сосудистой сети при разветвляющем и неразветвляющем ангиогенезе. В-третьих, внедрение трофобласта в стенку матки и повышенная экспрессия клетками трофобласта молекул HLA-G и FasL обеспечивает смещение баланса Th1/Th2 в сторону Th2-ответа, элиминацию активированных антигенами плода Т-лимфоцитов, угнетение активности цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток. Удаление апоптотических клеток, контроль процессов ангиогенеза и интенсивности апоптоза в ткани плаценты осуществляют плацентарные макрофаги. Эти клетки, по-видимому, поддерживают равновесие между проангиогенными, антиангиогенными, проапоптотическими, антиапоптотическими, провоспалительными и противовоспалительными стимулами. Только при соблюдении всех вышеуказанных условий в ткани плаценты создается специфическое цитокиновое и клеточное равновесие, определяющее нормальное развитие плаценты и плода. Нарушение хотя бы одного звена в этой сложной системе может привести к изменению физиологического баланса в плаценте и, в конечном итоге, к патологии беременности. Понимание того, как происходит регуляция развития плаценты в течение беременности, может помочь объяснить патофизиологию осложнений беременности и разработать терапевтические подходы к лечению связанных с беременностью патологических процессов.

Список литературы

1. Павлов О.В., Сельков С.А., Селютин С.А., Ананьева В.В. Секретция фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 плацентарными макрофагами *in vitro* при различных исходах беременности // Бюлл. exper. биол. и мед. — 1999. — № 7. — С. 97-100.
2. Соколов Д.И., Селютин А.В., Лесничия М.В., Аржанова О.Н., Сельков С.А. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови беременных женщин с гестозом // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — № 4, Том LVIII. — С. 15-18.
3. Ширшев С.В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. — Екатеринбург, 1999. — 383 с.
4. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы — СПб.: Наука, 2001. — Т. 3. — 456 с.
5. Ярилин А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии // Актуальные проблемы патофизиологии / Под ред. Б.Б. Мороза. — М.: Медицина, 2001. — С. 13-56.
6. Abrahams V.M., Kim Y.M., Straszewski S.L., Romero R., Mor G. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2004. — Vol. 51. — P. 275-282.
7. Abrahams V.M., Straszewski-Chavez S.L., Guller S., Mor G. First trimester trophoblast cells secrete Fas ligand which induces immune cell apoptosis // *Mol. Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 10. — P. 55-63.
8. Aggarwal B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: double-edged sword // *Nat. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 745-756.
9. Allaire A.D., Ballenger K.A., Wells S.R., McMahon M.J., Lessey B.A. Placental apoptosis in preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 96. — P. 271-276.
10. Alon T., Hemo I., Itin A., Peer J., Stone J., Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity // *Nature Med.* — 1995. — Vol. 1. — P. 1024-1028.
11. Asahara T., Masuda H., Takahashi T., Kalka C., Pastore C., Silver M., Kearne M., Magner M., Isner J.M. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 85. — P. 221-228.
12. Aschkenazi S., Straszewski S., Verwer K.M., Foellmer H., Rutherford T., Mor G. Differential regulation and function of the fas/fas ligand system in human trophoblast cells // *Biol. Reprod.* 2002. — Vol. 66. — P. 1853-1861.
13. Ashton S.V., Whitley G.S., Dash P.R., Wareing M., Crocker I.P., Baker P.N., Cartwright J.E. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 102-108.
14. Bachmayer N., Rafik Hamad R., Liszka L., Bremme K. Aberrant uterine natural killer (NK)-cell expression and altered placental and serum levels of the NK-cell promoting cytokine interleukin-12 in pre-eclampsia // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2006. — Vol. 56, N 5-6. — P. 292-301.
15. Bennett W.A., Lagoo-Deenadayan S., Stopple J.A., Barber W.H., Hale E., Brackin M.N., Cowan B.D. Cytokine expression by first-trimester human chorionic villi // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1998. — Vol. 40. — P. 309-318.
16. Borzychowski A.M., Croy B.A., Chan W.L., Redman C.W. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells // *Eur. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 35, N 10. — P. 3054-3063.
17. Breitschopf K., Haendeler J., Malchow P., Zeiher A.M., Dimmeler S. Posttranscriptional modification of Bcl-2: molecular characterization of the involved signaling pathways // *Mol. Cell. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1886-1896.

18. Brown S.B., Savill J. Phagocytosis triggers macrophage release of Fas ligand and induces apoptosis of bystander leukocytes // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 480-485.
19. Cai J., Ahmad S., Jiang W.G., Huang J., Kontos C.D., Boulton M., Ahmed A. Activation of vascular endothelial growth factor receptor-1 sustains angiogenesis and bcl-2 expression via the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in endothelial cells // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, N 12. — P. 2959-2968.
20. Calucci L., Pinzino C., Zandomenighi M., Capocchi A., Ghiringhelli S., Saviozzi F., Tozzi S., Galleschi L. Effects of gamma-irradiation on the free radical and antioxidant contents in nine aromatic herbs and spices // *J. Agric. Food. Chem.* — 2003. — Vol. 12, N 4. — P. 927-34.
21. Carmeliet P., Ferreira V., Breier G., Pollefeyt S., Kieckens L., Gertsenstein M., Fahrig M., Vandenhoek A., Harpal K., Eberhardt C., Declercq C., Pawling J., Moons L., Collen D., Risau W., Nagy A. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele // *Nature.* — 1996. — Vol. 380. — P. 435-439.
22. Carmeliet P., Lampugnani M.G., Moons L., Breviario F., Compernelle V., Bono F., Balconi G., Spagnuolo R., Oostuyse B., Dewerchin M., Zanetti A., Angellilo A., Mattot V., Nuyens D., Lutgens E., Clotman F., de Ruiter M.C., Gittenberger-de Groot A., Poelmann R., Lupu F., Herbert J.M., Collen D., Dejana E. Targeted deficiency or cytosolic truncation of the VE-cadherin gene in mice impairs VEGF-mediated endothelial survival and angiogenesis // *Cell.* — 1999. — Vol. 98. — P. 147-157.
23. Casey M.L., Cox S.M., Word R.A., MacDonald P.C. Cytokines and infection-induced preterm labour // *Reprod. Fertil. Dev.* — 1990. — Vol. 2. — P. 499-509.
24. Castellucci M., Kaufmann P. Hofbauer cells // *Pathology of the Human Placenta* / Ed. by K. Benirschke, P. Kaufmann. — 2nd ed. — New York: Springer, 1992. — P. 71-80.
25. Cavaillon J.M. Cytokines and macrophages // *Biomed. Pharmacother.* — 1994. — Vol. 48. — P. 445-453.
26. Challis J.R.G., Matthews S.G., Gibb W., Lye S.J. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm // *Endocrine Reviews.* — 2000. — Vol. 21, N 5. — P. 514-550.
27. Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S., Zourbas S., Sandra O., Martal J. TH1/TH2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: reexamining the TH1/TH2 paradigm // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 134. — P. 93-119.
28. Charnock-Jones D.S., Kaufmann P., Mayhew T.M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation // *Placenta.* — 2004. — Vol. 25. — P. 103-113.
29. Cheng J., Zhou T., Liu C., Shapiro J.P., Brauer M.J., Kiefer M.C., Barr P.J., Mountz J.D. Protection from Fas-mediated apoptosis by soluble form of the Fas molecule // *Science.* — 1994. — Vol. 263. — P. 1759-1762.
30. Cirelli N., Moens A., Lebrun P., Gueuning C., Delogne-Desnoeck J., Vanbellinghen A.-M., Meuris S. Apoptosis in human term placenta is not increased during labor but can be massively induced in vitro // *Biol. of Reproduction.* — 1999. — Vol. 61. — P. 458-463.
31. Clark D.E., Charnock-Jones D.S. Placental angiogenesis: role of the VEGF family of proteins // *Angiogenesis.* — 1998. — Vol. 2, N 4. — P. 309-318.
32. Clark D.E., Smith S.K., He Y., Day K.A., Licence D.R., Corps A.N., Lammoglia R., Charnock-Jones D.S. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation // *Biol. of Reprod.* — 1998. — Vol. 59. — P. 1540-1548.
33. Crocker I.P., Cooper S., Ong S.C., Baker P.N. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Am. Pathol.* — 2003. — Vol. 162. — P. 637-643.
34. Dhanabal M., Ramchandran R., Waterman M.J., Lu H., Knebelmann B., Segal M., Sukhatme V.P. Endostatin induces endothelial cell apoptosis // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 11721-11726.
35. Desai J., Holt-Shore V., Torry R.J., Caudle M.R., Torry D.S. Signal transduction and biological function of placenta growth factor in primary human trophoblast // *Biol. Reprod.* — 1999. — Vol. 60. — P. 887-892.
36. Dimmeler S., Breitschopf K., Haendeler J., Zeiher A.M. Dephosphorylation targets Bcl-2 for ubiquitin-dependent degradation: a link between the apoptosome and the proteasome pathway // *J. Exp. Med.* — 1999. — Vol. 189. — P. 1815-1822.
37. Dimmeler S., Zeiher A.M. Endothelial cell apoptosis in angiogenesis and vessel regression // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 434-439.
38. Duffield J.S., Ware C.F., Ryffel B., Savill J. Suppression by apoptotic cells defines tumor necrosis factor-mediated induction of glomerular mesangial cell apoptosis by activated macrophages // *Am. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 159. — P. 1397-1404.
39. Dunk C., Petkovic L., Baczyk D., Rossant J., Winterhager E., Lye S. A novel in vitro model of trophoblast-mediated decidual blood vessel remodeling // *Lab. Invest.* — 2003. — Vol. 83. — P. 1821-1828.
40. Enari M., Sakahira H., Yokoyama H., Okawa K., Iwamatsu A., Nagata S. A caspase-activated DNase

that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD // *Nature*. — 1998. — Vol. 391. — P. 43-50.

41. Ehrhardt H., Fulda S., Schmid I., Hiscott J., Debatin K.M., Jeremias I. TRAIL induced survival and proliferation in cancer cells resistant towards TRAIL-induced apoptosis mediated by NF- κ B // *Oncogene*. — 2003. — Vol. 22. — P. 3842-3852.

42. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. 1358-1366.

43. Fischer U., Janicke R.U., Schulze-Osthoff K. Many cuts to ruin: comprehensive update of caspase substrates // *Cell Death Differ.* — 2003. — Vol. 10. — P. 76-100.

44. Formby B. Immunologic response in pregnancy. Its role in endocrine disorders of pregnancy and influence on the course of maternal autoimmune diseases // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1995. — Vol. 24. — P. 187-205.

45. Galan A., O'Connor J.E., Valbuena D., Herrier R., Remohi J., Pampfer S., Pellicer A., Simon C. The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion // *Biol. Reprod.* — 2000. — Vol. 63. — P. 430-439.

46. Gerber H.P., Dixit V., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — P. 13313-13316.

47. Geva E., Ginzinger D.G., Zaloudek C.J., Moore D.H., Byrne A., Jaffe R.B. Human placental vascular development: vasculogenic and angiogenic (branching and nonbranching) transformation is regulated by vascular endothelial. Growth factor- α , angiopoietin-1, and angiopoietin-2 // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4213-4224.

48. Hammer A., Blaschitz A., Daxböck C., Walcher W., Dohr G. Fas and Fas-ligand are expressed in the uteroplacental unit of first trimester pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1999. — Vol. 41. — P. 41-51.

49. Hirata H., Takahashi A., Kobayashi S., Yonehara S., Sawai H., Okazaki T., Yamamoto K. Caspases are activated in branched protease cascade and control distinct downstream processes in Fas-induced apoptosis // *Exp. Med.* — 1998. — Vol. 187. — P. 587-600.

50. Hung T.-H., Skepper J.N., Charnock-Jones D.S., Burton G.J. Hypoxia-reoxygenation a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 90. — P. 1274-1281.

51. Hunt J.S. Cytokine networks in the uteroplacental unit: Macrophages as pivotal regulatory

cells // *J. Reprod. Immunol.* — 1989. — Vol. 16. — P. 1-17.

52. Huppertz B., Tews D.S., Kaufmann P. Apoptosis and syncytial fusion in human placental trophoblast and skeletal muscle // *Int. Rev. Cytol.* — 2001. — Vol. 205. — P. 215-253.

53. Huppertz B., Frank H.G., Kingdom J.C., Reister F., Kaufmann P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta // *Histochem. Cell Biol.* — 1998. — Vol. 110. — P. 495-508.

54. Huppertz B., Kingdom J.C. Apoptosis in the trophoblast — role of apoptosis in placental morphogenesis // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2004. — Vol. 11. — P. 353-362.

55. Ishihara N., Matsuo H., Murakoshi H., Laoag-Fernandez J.B., Samoto T., Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 186. — P. 158-166.

56. Itoh N., Nagata S. A novel protein domain required for apoptosis. Mutational analysis of human Fas antigen // *Biol. Chem.* — 1993. — Vol. 268. — P. 10932-10937.

57. Jiang S.P., Vacchio M.S. Multiple mechanisms of peripheral T cell tolerance to the fetal allograft // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 3086-3090.

58. Jimenez B., Volpert O.V., Crawford S.E., Febbraio M., Silverstein R.L., Bouck N. Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1 // *Nat. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 41-48.

59. Kalka C., Masuda H., Takahashi T., Gordon R., Tepper O., Gravelleaux E., Pieczek A., Iwaguro H., Hayashi S.I., Isner J.M., Asahara T. Vascular endothelial growth factor(165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 86. — P. 1198-1202.

60. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia // *Biol. Reprod.* — 2003. — Vol. 69. — P. 1-7.

61. Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Molecular regulation // *Placenta*. — 2004. — Vol. 25. — P. 114-126.

62. Kauma S.W., Huff T.F., Hayes N., Nilkaeo A. Placental Fas ligand expression is a mechanism for maternal immune tolerance to the fetus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 2188-2194.

63. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis, a basic biological phenomenon with wide-ranging

implications in tissue kinetics // *Br. J. Cancer*. — 1972. — Vol. 26. — P. 239-257.

64. Khong T.Y. Immunohistologic study of the leukocytic infiltrate in maternal uterine tissues in normal and preeclamptic pregnancies at term // *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* — 1987. — Vol. 15. — P. 1-8.

65. Kim C.J., Choe Y.J., Yoon B.H., Kim C.W., Chi J.G. Patterns of bcl-2 expression in placenta // *Pathol. Res. Pract.* — 1995. — Vol. 191. — P. 1239-1244.

66. Kim I., Kim H.G., So J.-N., Kim J.H., Kwak H.J., Koh G.Y. Angiopoietin-1 regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signal transduction pathway // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 86. — P. 24-29.

67. Knofler M., Mosl B., Bauer S., Griesinger G., Husslein P. TNF- α /TNFRI in primary and immortalized first trimester cytotrophoblasts // *Placenta*. — 2000. — Vol. 21. — P. 525-535.

68. Koh E.A., Illingworth P.J., Duncan W.C., Critchley H.O. Immunolocalization of bcl-2 protein in human endometrium in the menstrual cycle and stimulated early pregnancy // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10. — P. 1557-1562.

69. Kudo T., Izutsu T., Sato T. Telomerase activity and apoptosis as indicators of ageing in placenta with and without intrauterine growth retardation // *Placenta*. — 2000. — Vol. 21. — P. 493-500.

70. Lucas R., Holmgren L., Garcia I., Jimenez B., Mandriota S.J., Borlat F., Sim B.K., Wu Z., Grau G.E., Shing Y., Soff G.A., Bouck N., Pepper M.S. Multiple forms of angiostatin induce apoptosis in endothelial cells // *Blood*. — 1998. — Vol. 92. — P. 4730-4741.

71. Mayhew T.M., Leach L., McGee R., Ismail W.W., Myklebust R., Lammiman M.J. Proliferation, differentiation and apoptosis in villous trophoblast at 13-41 weeks of gestation (including observations on annulate lamellae and nuclear pore complexes) // *Placenta*. — 1999. — Vol. 20. — P. 407-422.

72. Mayhew T.M. Villous trophoblast of human placenta: coherent view of its turnover, repair and contributions to villous development and maturation // *Histol. Histopathol.* — 2001. — Vol. 16. — P. 1213-1224.

73. Menier C., Riteau B., Carosella E.D., Rouas-Freiss N. MICA triggering signal for NK cell tumor lysis is counteracted by HLA-G1-mediated inhibitory signal // *Int. J. Cancer*. — 2002. — Vol. 100. — P. 63-70.

74. Miyashita T., Reed J.C. Tumor suppressor p53 is direct transcriptional activator of the human bax gene // *Cell*. — 1995. — Vol. 80. — P. 293-299.

75. Mor G., Abrahams V.M. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 119-126.

76. Mor G., Gutierrez L.S., Eliza M., Kahyaoglu F., Arici A. Fas-fas ligand system-induced apoptosis in human placenta and gestational trophoblastic disease // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1998. — Vol. 40. — P. 89-94.

77. Moreau P., Adrian-Cabestre F., Menier C., Guiard V., Gourand L., Dausset J., Carosella E.D., Paul P. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes // *Int. Immunol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 803-811.

78. Nor J.E., Polverini P.J. Role of endothelial cell survival and death signals in angiogenesis // *Angiogenesis*. — 1999. — Vol. 3. — P. 101-116.

79. Pijnenborg R., McLaughlin P.J., Vercruysse L., Hanssens M., Johnson P.M., Keith J.C. Immunolocalization of tumour necrosis factor- α (TNF- α) in the placental bed of normotensive and hypertensive human pregnancies // *Placenta*. — 1998. — Vol. 19. — P. 231-239.

80. Pimentel-Muinos F.X., Seed B. Regulated commitment of TNF receptor signaling: a molecular switch for death or activation // *Immunity*. — 1999. — Vol. 11. — P. 783-793.

81. Ratts V.S., Tao X.J., Webster C.B., Swanson P.F., Brownbill P., Sibley C., Reed J.C., Tilly J.L., Nelson D.M. Regulation of apoptotic cell death within the trophoblast layer: role of Bcl-2, Bax and Bak in the term human placenta // *J. Soc. Gynecol. Invest.* — 1998. — Vol. 5. — P. 126A.

82. Reister F., Frank H.G., Heyl W., Kosanke G., Huppertz B., Schröder W., Kaufmann P., Rath W. The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in pre-eclampsia differs from that in healthy patients // *Placenta*. — 1999. — Vol. 20. — P. 229-233.

83. Riley S.C., Webb C.J., Leask R., McCaig F.M., Howe D.C. Involvement of matrix metalloproteinases 2 and 9, tissue inhibitor of metalloproteinases and apoptosis in tissue remodelling in the sheep placenta // *J. Reprod. Fertil.* — 2000. — Vol. 118. — P. 19-27.

84. Riteau B., Menier C., Khalil-Daher I., Martinuzzi S., Pla M., Dausset J., Carosella E.D., Rouas-Freiss N. HLA-G1 co-expression boosts the HLA class I-mediated NK lysis inhibition // *Int. Immunol.* — 2001. — Vol. 13. — P. 193-201.

85. Rodger F.E., Fraser H.M., Duncan W.C., Illingworth P.J. Immunolocalisation of bcl-2 in the human corpus luteum // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10. — P. 1566-1570.

86. Rupp P.A., Little C.D. Integrins in Vascular Development // *Circ. Res.* — 2001. — Vol. 89. — P. 566-572.

87. Sabourin J.C., Martin A., Baruch J., Truc J.B., Gompel A., Poitout P. Bcl-2 expression in normal breast tissue during the menstrual cycle // *Int. J. Cancer*. — 1994. — Vol. 59. — P. 1-6.

88. Schuler M., Green D.R. Mechanisms of p53-dependent apoptosis // *Biochem. Soc. Trans.* – 2001. – Vol. 29. – P. 684-688.
89. Sargent I.L., Borzychowski A.M., Redman C.W. Immunoregulation in normal pregnancy and preeclampsia: an overview // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006. – Vol. 13, N 5. – P. 680-686.
90. Sargent I.L., Borzychowski A.M., Redman C.W. NK cells and human pregnancy – an inflammatory view // *Trends. Immunol.* – 2006. – Vol. 27, N 9. – P. 399-404.
91. Siegel R.M., Frederiksen J.K., Zacharias D.A., Chan F.K., Johnson M., Lynch D., Tsien R.Y., Lenardo M.J. Fas preassociation required for apoptosis signaling and dominant inhibition by pathogenic mutations // *Science.* – 2000. – Vol. 288. – P. 2354-2357.
92. Smith S.C., Baker P.N., Symonds E.M. Placental apoptosis in normal human pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 177. – P. 57-65.
93. Smith S., Francis R., Guilbert L., Baker P.N. Growth factor rescue of cytokine mediated trophoblast apoptosis // *Placenta.* – 2002. – Vol. 23. – P. 322-330.
94. Sprick M.R., Walczak H. The interplay between the Bcl-2 family and death receptor-mediated apoptosis // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2004. – Vol. 1644. – P. 125-132.
95. Straszewski-Chavez S.L., Abrahams V.M., Mor G. TNF- α induces trophoblast apoptosis by upregulating XIAP-associated factor 1 (XAF1) // *J. Soc. Gynecol. Invest.* – 2004. – Vol. 11. – P. 179A.
96. Suri C., Jones P.F., Patan S., Bartunkova S., Maisonpierre P.C., Davis S., Sato T.N., Yancopoulos G.D. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis // *Cell.* – 1996. – Vol. 87. – P. 1171-1180.
97. Tachi C., Tachi S. Macrophages and implantation // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1986. – Vol. 476. – P. 158-182.
98. Tafuri A., Alferink J., Moller P., Hammerling G.J., Arnold B. T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy // *Science.* – 1995. – Vol. 270. – P. 630-633.
99. Tapanainen J.S., Tilly J.L., Vihko K.K., Hsueh A.J. Hormonal control of apoptotic cell death in the testis, gonadotropins and androgens as testicular cell survival factors // *Mol. Endocrinol.* – 1993. – Vol. 7. – P. 643-650.
100. Uckan D., Steele A., Cherry A., Wang B.Y., Chamizo W., Koutsonikolis A., Gilbert-Barnes E., Good R.A. Trophoblasts express Fas ligand: proposed mechanism for immune privilege in placenta and maternal invasion // *Mol. Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 3. – P. 655-662.
101. Voll R.E., Herrmann M., Roth E.A., Stach C., Kalden J.R., Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells // *Nature.* – 1997. – Vol. 390. – P. 350-351.
102. Visser N., van Rijn B.B., Rijkers G.T., Franx A., Bruinse H.W. Inflammatory changes in preeclampsia: current understanding of the maternal innate and adaptive immune response // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2007. – Vol. 62, N 3. – P. 191-201.
103. Wang J., Chun H.J., Wong W., Spencer D.M., Lenardo M.J. Caspase-10 is an initiator caspase in death receptor signaling // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 13884-13888.
104. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? // *Immunol. Today.* – 1993. – Vol. 14. – P. 353-356.
105. Wei J., Satomi M., Negishi Y., Matsumura Y., Miura A., Nishi Y., Asakura H., Takeshita T. Effect of sera on the adhesion of natural killer cells to the endothelium in severe pre-eclampsia // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2006. – Vol. 32, N 5. – P. 443-448.
106. Wojnowski L., Zimmer A.M., Beck T.W., Hahn H., Bernal R., Rapp U.R., Zimmer A. Endothelial apoptosis in Braf-deficient mice // *Nat. Genet.* – 1997. – Vol. 16. – P. 293-297.
107. Wulff C., Dickson S.E., Wilson H., Wiegand S.J. Hemochorial placentation in the primate: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins and their receptors throughout pregnancy // *Biol. Reprod.* – 2002. – Vol. 66. – P. 802-812.
108. Yamamoto T., Geshi Y., Kuno S., Kase N., Mori H. Anti-endothelial cell antibody in preeclampsia: clinical findings and serum cytotoxicity to endothelial cell // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* – 1998. – Vol. 21. – P. 191-197.
109. Yasuda M., Umemura S., Osamura R.Y., Kenjo T., Tsutsumi Y. Apoptotic cells in the human endometrium and placental villi, pitfalls in applying the TUNEL method // *Arch. Histol. Cytol.* – 1995. – Vol. 58. – P. 185-190.
110. Zhang E.G., Smith S.K., Baker P.N., Jones D.S. The regulation and localisation of angiopoietin-1, -2 and their receptor Tie2 in normal and pathologic human placenta // *Mol. Med.* – 2001. – N 7. – P. 624-635.

поступила в редакцию 23.11.2007

принята к печати 15.12.2007