

РОЛЬ CD200/CD200R-ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И БЕРЕМЕННОСТИ

Арефьева А.С., Бабаян А.А., Степанова Е.О., Донцова Т.В.,
Павлович С.В., Кречетова Л.В., Николаева М.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Трансмембранный иммунорегуляторный гликопротеин CD200 принадлежит к семейству иммуноглобулинов и широко представлен на множестве типов клеток, в то время как его сходный по структуре рецептор CD200R в основном экспрессируется на миелоидных и лимфоидных клетках. Иммуномодуляторная роль взаимодействия молекул CD200 и CD200R заключается в активации внутриклеточного ингибиторного каскада реакций, приводя к супрессии эффекторных иммунных клеток и подавляя воспалительный процесс. Так, активация CD200R стимулирует дифференцировку наивных Т-клеток в регуляторные, повышает активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы и усиливает синтез цитокинов IL-10 и TGF- β , способствуя формированию Th2-зависимого противовоспалительного окружения. Данные процессы являются ключевыми в обеспечении иммунологической толерантности и необходимы для контроля развития аутоиммунных процессов, гиперчувствительности, приживления трансплантированных органов и тканей, а также при беременности для защиты полуаллогенного плода, несущего чужеродные антигены отца, от отторжения. Толерогенный потенциал взаимодействия молекул CD200 и CD200R может быть эффективно использован при лечении множества заболеваний (например, болезни Альцгеймера, ревматоидного артрита, аллергии). В данном обзоре большое внимание уделено роли CD200/CD200R-взаимодействия в стимуляции приживления аллотрансплантата и предотвращения спонтанного выкидыша. На основании многочисленных исследований можно утверждать, что в основе обоих процессов лежат сходные иммунологические механизмы, одним из ключевых участников которых является молекула CD200.

Ключевые слова: CD200, аллотрансплантат, беременность, иммунологическая толерантность, ингибиторный рецептор, привычный выкидыш

Адрес для переписки:

Арефьева Алла Сергеевна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4.
Тел.: 8 (495) 438-11-83.
E-mail: a_arefeva@oparina4.ru

Address for correspondence:

Arefieva Alla S.
National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation
117997, Russian Federation, Moscow, Acad. Oparin str., 4.
Phone: 7 (495) 438-11-83.
E-mail: a_arefeva@oparina4.ru

Образец цитирования:

А.С. Арефьева, А.А. Бабаян, Е.О. Степанова, Т.В. Донцова, С.В. Павлович, Л.В. Кречетова, М.А. Николаева «Роль CD200/CD200R-взаимодействия в формировании иммунологической толерантности при трансплантации и беременности» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 807-814.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-807-814
© Арефьева А.С. и соавт., 2018

For citation:

A.S. Arefieva, A.A. Babayan, E.O. Stepanova, T.V. Dontsova, S.V. Pavlovich, L.V. Krechetova, M.A. Nikolaeva "The role of CD200/CD200R interactions in the formation of immunological tolerance in transplantation and pregnancy", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 807-814.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-807-814
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-807-814

THE ROLE OF CD200/CD200R INTERACTIONS IN THE FORMATION OF IMMUNOLOGICAL TOLERANCE IN TRANSPLANTATION AND PREGNANCY

Arefieva A.S., Babayan A.A., Stepanova E.O., Dontsova T.V., Pavlovich S.V., Krechetova L.V., Nikolaeva M.A.

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract. The transmembrane CD200 glycoprotein belongs to the immunoglobulin family and it is widely represented on a variety of cell types, while its structurally similar CD200R receptor is expressed, mainly, on myeloid and lymphoid cells. An immunomodulatory role of CD200 and CD200R interaction is to activate the intracellular inhibitory cascade of reactions, leading to suppression of effector immune cells and attenuation of the inflammatory process. Thus, the CD200R activation stimulates the differentiation of naive T cells to regulatory T cells, increasing the indolamine 2,3-dioxygenase activity, and enhances the synthesis of IL-10 and TGF- β cytokines, contributing to development of a Th2-dependent anti-inflammatory environment. These immune regulatory events provide the development of immune tolerance and are required for controlling the development of autoimmune processes, hypersensitivity, engraftment of transplanted organs and tissues, as well as protecting the fetus from spontaneous abortion. Tolerogenic potential of interaction between CD200 and CD200R molecules can be effectively used for treatment of various diseases (e.g., Alzheimer's, rheumatoid arthritis, allergies). In this review, we will address the role of CD200/CD200R interactions in stimulating the post-transplant engraftment and protecting a fetus from spontaneous abortion. Many *in vivo* and *in vitro* studies have suggested a key role of CD200/CD200R interaction in immune maintenance of both processes.

Keywords: CD200, allograft, pregnancy, immune tolerance, inhibitory receptor, recurrent abortion

Введение

Молекулы CD200 и CD200R являются высококонсервативными трансмембранными гликопротеинами, относящимися к суперсемейству иммуноглобулинов и состоящими из двух специфических для этого класса молекул иммуноглобулиноподобных доменов – V и C. Доказано, что взаимодействие CD200 со своими рецепторами CD200R играет важную роль в формировании периферической иммунологической толерантности. Так, эти молекулы регулируют активность клеток миелоидного ряда и участвуют в супрессии воспалительного ответа как на внешние стимулы (патогены, аллергены), так и на внутренние (гипоксия, воздействие свободных радикалов, повреждение тканей и пр.) [25]. Нарушение такого взаимодействия приводит к развитию острого воспаления, аутоиммунных заболеваний, аллергии и прочих патологических процессов (табл. 1).

Молекула CD200 экспрессируется на множестве типов клеток миелоидного ряда (тучные клетки, нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки) и лимфоидного ряда (Т- и В-клетки), а также на клетках негематопоэтического происхождения (эндотелиальных клетках, клетках трофобласта, децидуальной ткани и др.) [3]. Экспрессия CD200 быстро увеличивается в ответ

на воспаление в присутствии фактора некроза опухоли-альфа (TNF α) и интерферона-гамма (IFN γ) [5]. Кроме того, экспрессия CD200 усилена на поверхности апоптотических клеток, способствуя снижению продукции провоспалительных цитокинов в ответ на высвобождающиеся в процессе клеточной гибели аутоантигены и ограничению развития аутоиммунных процессов [28].

Семейство рецепторов CD200R гетерогенно и в основном экспрессируется на клетках миелоидного ряда (дендритные клетки и клетки Лангерганса, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы и макрофаги). Среди клеток лимфоидного ряда (Т- и В-клетки, NK- и NKT-клетки) экспрессия молекул CD200R весьма значительна на поверхности CD4⁺Th-клеток (преимущественно Th1-типа), а также В-клеток памяти и плазмобластов [27]. Молекулы CD200R имеют более удлиненную по сравнению с молекулами CD200 цитоплазматическую часть, обеспечивающую проведение ингибиторного сигнала [35].

В отличие от большинства ингибиторных рецепторов, несущих особую цитоплазматическую последовательность – тирозинсодержащий ингибиторный мотив (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif – ITIM), обеспечивающий проведение ингибиторного сигнала, молекула

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОМОДУЛЯТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ CD200/CD200R НА СИНТЕЗ ИММУНОМЕДИАТОРОВ, МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ, ПРОЛИФЕРАЦИЮ КЛЕТОК И РАЗВИТИЕ ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ/ЗАБОЛЕВАНИЙ (МОДИФИЦИРОВАНО ИЗ [25])

TABLE 1. IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF THE EXPRESSION OF CD200/CD200R MOLECULES ON THE SYNTHESIS OF IMMUNOMODULATORS, ADHESION MOLECULES, CELL PROLIFERATION, AND THE DEVELOPMENT OF IMMUNE PROCESSES/DISEASES (MODIFIED FROM [25])

Цитокины/хемокины Cytokines/chemokines		Клетки и молекулы адгезии Cells and adhesion molecules		Процесс/заболевание Process/disease	
Усиленная экспрессия CD200/CD200R Increased expression of CD200/CD200R	Ослабленная экспрессия CD200/CD200R Decreased expression of CD200/CD200R	Усиленная экспрессия CD200/CD200R Increased expression of CD200/CD200R	Ослабленная экспрессия CD200/CD200R Decreased expression of CD200/CD200R	Усиленная экспрессия CD200/CD200R Increased expression of CD200/CD200R	Ослабленная экспрессия CD200/CD200R Decreased expression of CD200/CD200R
IL-10 TGF-β IL-4 IL-5	IL-1 IL-6 IL-2 IFN _γ /IFN _α IL-12 MIP-1 _α MCP-1 IL-8	Treg Tr1 Tr3 Незрелые лейкоциты Immature state of leukocytes	CTL Активация лейкоцитов и микроглии Leukocyte and microglia activation Адгезия Adhesion Презентация антигенов Antigen presentation MHC-I/II ICAM-1/2 VCAM-1/2 VLA-4 LFA-1	Инвазивность и метастазирование злокачественных опухолей Cancer invasivity and metastasis Аутоперантность Immune tolerance to self-antigens Приживление аллотрансплантата Allograft acceptance Остеобластогенез Osteoblastogenesis	Аутоиммунные заболевания Autoimmune diseases Болезнь Паркинсона Parkinson disease Болезнь Альцгеймера Alzheimer disease Алопеция Alopecia Вирусная инфекция Viral infection Спонтанный выкидыш Spontaneous fetal loss Аллергия Allergy

рецептора CD200R имеет в составе своей цитоплазматической части три остатка тирозина [38]. После связывания с лигандом молекула CD200R фосфорилируется по этим тирозиновым остаткам, что вызывает активацию адапторных белков Dok1 и Dok2, обеспечивающих фосфорилирование ГТФ-азы Ras и активацию фосфатазы SHIP. Это в свою очередь приводит к ингибированию действия митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) и NF-κB. Результатом этих событий становится торможение дегрануляции тучных клеток, ослабление синтеза множества провоспалительных цитокинов (например, TNF_α, IFN_γ, IL-1, IL-17, IL-6, IL-8 и IL-10) и усиление синтеза противовоспалительных цитокинов (IL-10 и TGF-β) [27].

Особо стоит выделить стимулирующее влияние CD200/CD200R-взаимодействия на синтез TGF-β клеткой. Данный цитокин блокирует активацию лимфоцитов и макрофагов и способствует дифференцировке T-клеток в регуляторные T-клетки с фенотипом CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (regulatory T cells, Treg), тем самым предотвращая отторжение трансплантированных органов и минимизируя аутоиммунные воспалительные процессы [15].

Помимо вышеописанных событий, взаимодействие молекул CD200 и CD200R также обеспечивает развитие индоламин-2,3-диоксигеназы (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) – зависимого ингибиторного каскада внутриклеточных реакций. IDO является одним

из трех основных ферментов, обеспечивающих катаболизм аминокислоты триптофана, продукты превращения которого, выступая в качестве сильных проапоптотических сигналов, вызывают остановку клеточного цикла в середине G1-фазы [26]. IDO является IFN γ -индуцибельным ферментом и экспрессируется в различных типах клеток, в том числе в антигенпредставляющих клетках (АПК), эндотелиальных клетках и клетках трофобласта плода. Взаимодействие CD200 с CD200R усиливает экспрессию IDO в активированных дендритных клетках [14]. В результате такого взаимодействия происходит супрессия АПК, снижение пролиферации Т- и NK-клеток, усиление апоптоза Т-клеток, а также индукция Treg-клеток [31]. Таким образом обеспечивается иммунологическая толерантность, необходимая, в частности, для предотвращения развития аутореактивности, стимуляции приживления трансплантата и защиты плода от спонтанного выкидыша [13].

CD200 и защита аллотрансплантата от отторжения

Известно, что трансплантационный иммунитет реализуется с участием как CD8⁺, так и CD4⁺ лимфоцитов реципиента, активация которых обеспечивает развитие цитотоксической и воспалительной форм иммунного ответа на донорский трансплантат [2]. Активация CD8⁺ и CD4⁺ лимфоцитов происходит в региональном лимфатическом узле в результате прямого и непрямого распознавания донорских молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС), презентуемых зрелыми дендритными клетками как донора, так и реципиента. Формирующиеся эффекторные Т-клетки обоих типов (CTL и Th1-клетки), а также NK-клетки и макрофаги мигрируют в очаги воспаления и инициируют реакцию отторжения тканей.

CTL и NK-клетки осуществляют цитолиз донорских клеток, а также продуцируют провоспалительный цитокин IFN γ , который способствует апоптозу клеток трансплантата и стимулирует реакции, осуществляемые CD4⁺Т-клетками. При взаимодействии с макрофагами Th1-лимфоциты повторно стимулируются презентуемыми фрагментами молекул МНС донора и, в свою очередь, активируют макрофаги через костимулирующую молекулу CD40. Помимо этого, Th1-лимфоциты продуцируют TNF α и IFN γ , которые также стимулируют макрофаги. Такие активированные макрофаги выделяют провоспалительные цитокины и другие факторы, опосредующие деструкцию и отторжение трансплантированных тканей. В частности, провоспалительные цитокины Th1-типа вызывают активацию фибрино-

геноподобного белка 2 (fibrinogen-like protein, fgl2) на эндотелиальных клетках трансплантата [16]. Этот белок обладает протромбиназной активностью и способствует накоплению тромбина с последующей активацией тромбоцитов, отложением компонентов системы комплемента, инфильтрацией полиморфноядерных лейкоцитов, генерацией фибрина из фибриногена и развитием тромбоза в месте трансплантации с последующим отторжением тканей.

Преодоление трансплантационного иммунитета в клинической практике, т.е. формирование искусственной иммунологической толерантности, реализуется за счет двух основных процедур – подбор донора трансплантата с максимальной генетической совместимостью (особенно по генам HLA [human leukocyte antigens]) и лекарственная иммуносупрессия. И хотя достижение полной трансплантационной толерантности в клинике без применения лекарственных агентов практически невозможно, существуют некоторые иммунологические механизмы, способные положительно влиять на реакцию приживления трансплантата. К тому же она может быть успешно реализована и исследована на грызунах во множестве лабораторных моделей [33].

Так, использование трансгенных животных со сверхэкспрессией CD200 в условиях аллотрансплантационной модели позволило получить результаты, свидетельствующие о позитивной корреляции CD200/CD200R-взаимодействия и формирования иммунологической толерантности к аллотрансплантату. В 1998 году впервые было показано, что присутствие молекулы CD200 на поверхности дендритных клеток необходимо для увеличения срока жизни пересаженной почки [20]. Многочисленные исследования, проведенные профессором Реджинальдом Горжински и его группой в последующие годы, подтвердили принципиальную роль экспрессии CD200- и CD200R-молекул в успешном приживлении аллотрансплантата. Взаимодействие данных молекул как на локальном (внутри самого трансплантата), так и на системном уровне (в организме реципиента) вызывает сверхэкспрессию mPНК, кодирующих интерлейкины, хемокины и их рецепторы, ответственные за супрессию дегрануляции тучных клеток и привлечение регуляторных FoxP3⁺Т-клеток [36].

Таким образом, 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 $\gamma\delta$ Т-клеток и супрессорных CD8⁺Т-клеток, усилению синте-

за 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 [23, 34].

В настоящий момент предпринимаются активные попытки использовать различные синтетические CD200-подобные пептиды в качестве иммуносупрессорных препаратов для применения в клинике [18]. Так, агонист CD200 – растворимый иммуноадгезин CD200Fc – состоит из внеклеточного домена молекулы CD200 и Fc-части IgG2a мыши и может оказывать длительное иммунорегуляторное действие, приводя к успешному приживлению трансплантата как при аллогенной, так и при ксеногенной трансплантации [19, 24]. А гибридная молекула CD200Fc(Gly)6TGF β оказалась способна оказывать супрессирующее действие на лейкоциты в концентрации в 20-100 раз меньшей, чем CD200Fc и TGF- β по отдельности [22]. Однако, в случае отсутствия молекул CD200R, даже сверхэкспрессия CD200 и/или введение экзогенного CD200Fc не оказывает позитивного влияния на приживление трансплантата [4].

CD200 и защита плода от спонтанного выкидыша

Спонтанная постимплантационная потеря плода в первом триместре беременности в основном обусловлена иммуногенетическими факторами в сочетании с воздействием бактериальных эндотоксинов (в частности, липополисахарида) и/или стресса и связана с развитием иммунных реакций, сопровождающихся увеличением количества Th1 и активированных NK-клеток, а также чрезмерной продукцией провоспалительных цитокинов Th1-типа (IFN γ и TNF α) в децидуальной ткани и трофобласте плода [9]. На фоне воздействия данных цитокинов, как и в случае отторжения аллогенного трансплантата, происходит усиление экспрессии fgl2, отложение фибрина и продукция IL-8 эндотелиальными клетками, что вызывает инвазию полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов) в область трансплacentарного барьера и разрушение клеток эндотелия. Тем самым обеспечивается развитие протромбогенных и провоспалительных условий, в которых происходит разрушение новообразованных сосудов формирующейся плаценты и отторжение плода [6].

Стоит помнить, что плод фактически представляет собой аллотрансплантат, который генетически и иммунологически чужероден организму матери из-за наличия в его геноме отцовских генов, а одним из механизмов, приводящих к родам, является снятие запретов на иммунную

реакцию отторжения несовместимых тканей. Несмотря на наличие плацентарного гистогематического барьера между плодом и матерью, полного изолирования генетически несовместимого плода от контакта с материнской иммунной системой не происходит [1]. Поэтому для успешного протекания беременности необходимо формирование естественной иммунологической толерантности матери по отношению к плоду. Так, для реализации данной функции необходимы: экспрессия трофобластом плода неклассических молекул MHC-I и молекул семейства TNF, подавляющих активность естественных киллеров и вызывающих апоптоз CTL-клеток соответственно; ограниченная продукция провоспалительных цитокинов макрофагами; присутствие в децидуальной ткани IDO⁺ дендритных клеток, ответственных за индукцию анергии Т-лимфоцитов; ограниченная цитолитическая активность маточных NK-клеток; повышенное содержание в трофобласте регуляторных $\gamma\delta$ T- и NKT-клеток; практически полное отсутствие активности Th1-клеток (за счет блокады их дифференцировки в региональных лимфатических узлах и подавления активности под действием IL-10 и TGF- β , синтезируемых регуляторными клетками) и повышенное содержание регуляторных CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg, Tr1- и Th3-клеток в децидуальной ткани.

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 [12]. Такое защитное действие CD200, как и в случае с приживлением трансплантата, заключается в стимуляции супрессорных $\gamma\delta$ T-клеток, узнающих 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 Tr1- и Th3-клетки и подавляют активность NK-клеток и макрофагов. Кроме того, взаимодействие CD200 со своими рецепторами на поверхности децидуальных АПК, несущих аллогенные молекулы плода, вызывает их IDO-зависимое ингибирование, что приводит к супрессии аллореактивных Т-клеток, а также к созреванию регуляторных Treg-клеток [10]. Так, у мышей с нормально протекающей беременностью количество Treg-клеток, способных подавлять пролиферацию эффекторных клеток и се-

крецию ими $IFN\gamma$, было повышено по сравнению с мышами, предрасположенными к спонтанному выкидышу [37]. Также известно, что у беременных женщин децидуальные дендритные клетки особенно активно экспрессируют IDO [30], а количество Treg-клеток сильно повышено, особенно в начале беременности и в течение второго триместра, постепенно снижаясь до нормы после родоразрешения [29]. При этом у пациенток со спонтанным выкидышем содержание Treg-клеток сравнимо с небеременными женщинами.

Исследования, проведенные на мышах с повышенной предрасположенностью к такой патологии, показали, что введение CD200Fc способно предотвращать неудачное завершение беременности, а инъекции антител, направленных против CD200, наоборот, увеличивают риск потери плода [24].

Особо стоит отметить роль молекул CD200, экспрессированных на мононуклеарных лейкоцитах, используемых для иммуноцитотерапии (ИЦТ) женщин, проходящих лечение от привычного идиопатического выкидыша. Помимо стимуляции выработки «блокирующих» антител, защищающих HLA-антигены плода от атаки Т-клетками матери, введение таким пациенткам аллогенных лейкоцитов полового партнера приостанавливает развитие воспалительного процесса и вызывает CD200-опосредованную активацию супрессорных $\gamma\delta$ Т-клеток и синтез противовоспалительного цитокина TGF- β , что вызывает снижение уровня цитокинов Th1-типа, подавление активности NK-клеток и позволяет успешно вы-

носить беременность [11]. Было показано, что исход терапии напрямую связан с количеством вводимых CD200⁺ клеток. Так, пациентки с успешно наступившей беременностью получали в ходе ИЦТ большее количество CD200⁺ клеток, чем женщины, у которых беременность не наступила [7]. Кроме того, потеря поверхностного CD200 при хранении клеток крови в течение ночи при +4 °С коррелировала с утратой способности вводимых лейкоцитов предохранять от потери плода у пациенток [8], в то время как хранение клеток при +37 °С, наоборот, вызывало усиление экспрессии поверхностного CD200. Введение таких клеток пациенткам обладало более выраженным терапевтическим эффектом [6].

Таким образом, проведенный нами анализ литературных данных показал, что CD200/CD200R-взаимодействие инициирует супрессию провоспалительной активности миелоидных клеток в различных тканях. А тот факт, что молекула CD200 экспрессируется в иммунологически привилегированных органах, а также в тканях, постоянно подвергающихся антигенному воздействию, свидетельствует о ключевой роли CD200/CD200R-взаимодействия в усилении противовоспалительного ответа. Важным физиологическим последствием такого взаимодействия является индукция иммунологической толерантности, которая достигается путем регуляции дифференцировки, адгезии, хемотаксиса, а также высвобождения цитокинов множеством типов клеток иммунной системы.

Список литературы / References

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 536 с. [Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Recurrent pregnancy loss]. Moscow: Medical News Agency, 2011. 536 p.
2. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
3. Barclay N., Gavin J. CD200 and membrane protein interactions in the control of myeloid cells. *Trends Immunol.*, 2002, Vol. 23, no. 6, pp. 285-290.
4. Boudakov I., Liu J., Fan N., Gulay P., Wong K., Gorczynski R.M. Mice lacking CD200R1 show absence of suppression of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha and mixed leukocyte culture responses by CD200. *Transplantation*, 2007, Vol. 84, no. 2, pp. 251-257.
5. Chen Z., Marseden P.A., Gorczynski R.M. Role of a distal enhancer in the transcriptional responsiveness of the human CD200 gene to interferongamma and tumor necrosis factoralpha. *Mol. Immunol.*, 2009, Vol. 46, no. 10, pp. 1951-1963.
6. Clark D.A. Immunological factors in pregnancy wastage: fact or fiction. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2008, Vol. 59, no. 4, pp. 277-300.
7. Clark D.A. Cell-surface CD200 may predict efficacy of paternal mononuclear leukocyte immunotherapy in treatment of human recurrent pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2009, Vol. 61, no. 1, pp. 75-84.
8. Clark D.A., Chaouat G. Loss of surface CD200 on stored allogeneic leukocytes may impair anti-abortive effect *in vivo*. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2005, Vol. 53, no. 1, pp. 13-20.
9. Clark D.A., Dmetrichuk J.M., McCreedy E., Dhesy-Thind S., Arredondo J.L. Changes in expression of the CD200 tolerance-signaling molecule and its receptor (CD200R) by villus trophoblasts during first trimester missed abortion and in chronic histiocytic intervillitis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 78, no. 1. doi: 10.1111/aji.12665.

10. Clark D.A., Gorczynski R.M. Immunological tolerance/acceptance of the semiallogeneic embryo: decidual transforming growth factors and tolerance signaling molecules. Ed. Chaouat G.G., Olivier S., Ledee N.N. Bentham eBooks, 2013, pp. 540-558.
11. Clark D.A., Gorczynski R.M., Blajchman M.A. Transfusion-related immunomodulation due to peripheral blood dendritic cells expressing the CD200 tolerance signaling molecule and alloantigen. *Transfusion*, 2008, Vol. 48, no. 5, pp. 814-821.
12. Clark D.A., Keil A., Chen Z., Markert U., Manuel J., Gorczynski R.M. Placental trophoblast from successful human pregnancies expresses the tolerance signaling molecule, CD200 (OX-2). *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2003, Vol. 50, no. 3, pp. 187-195.
13. Clark D.A., Wong K., Banwatt D. CD200-dependent and nonCD200-dependant pathways of NK cell suppression by human IVIG. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2008, Vol. 25, no. 2-3, pp. 67-72.
14. Fallarino F., AsselinPaturel C., Vacca C., Bianchi R., Gizzi S., Fioretti M.C., Trinchieri G., Grohmann U., Puccetti P. Murine plasmacytoid dendritic cells initiate the immunosuppressive pathway of tryptophan catabolism in response to CD200 receptor engagement. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no. 6, pp. 3748-3754.
15. Fan H., Wang J., Zhou X., Liu Z., Zheng S.G. Induction of antigenspecific immune tolerance by TGF-beta-induced CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2009, Vol. 2, no. 3, pp. 212-220.
16. Ghanekar A., Mendicino M., Liu H., He W., Liu M., Zhong R., Phillips M.J., Levy G.A., Grant D.R. Endothelial induction of fgl2 contributes to thrombosis during acute vascular xenograft rejection. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, no. 9, pp. 5693-5701.
17. Gorczynski R.M. CD200 and its receptors as targets for immunoregulation. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2005, Vol. 6, no. 5, pp. 483-488.
18. Gorczynski R., Boudakov I., Khatri I. Peptides of CD200 modulate LPS-Induced TNF-alpha induction and mortality *in vivo*. *J. Surg. Res.*, 2008, Vol. 145, no. 1, pp. 87-96.
19. Gorczynski R.M., Cattral M.S., Chen Z. G., Hu J., Lei J., Min W.P., Yu G., Ni J. An immunoadhesin incorporating the molecule OX-2 is a potent immunosuppressant that prolongs allo- and xenograft survival. *J. Immunol.*, 1999, Vol. 163, no. 3, pp. 1654-1660.
20. Gorczynski R.M., Chen Z., Fu X.M., Zeng H. Increased expression of the novel molecule OX-2 is involved in prolongation of murine renal allograft survival. *Transplantation*, 1998, Vol. 65, no. 8, pp. 1106-1114.
21. Gorczynski R.M., Chen Z., Kai Y., Lei J. Evidence for persistent expression of OX2 as a necessary component of prolonged renal allograft survival following portal vein immunization. *Clin. Immunol.*, 2000, Vol. 97, no. 1, pp. 69-78.
22. Gorczynski R., Chen Z., Shivagnahnam S., Taseva A., Wong K., Yu K., Khatri I. CD200Fc(Gly)6TGFβ suppresses transplant rejection and MLCs *in vitro*. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, Suppl. 1, 49.15.
23. Gorczynski R.M., Hadidi S., Yu G., Clark D.A. The same immunoregulatory molecules contribute to successful pregnancy and transplantation. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2002, Vol. 48, no. 1, pp. 18-26.
24. Gorczynski R.M., Hu J., Chen Z., Kai Y., Lei J. A CD200Fc immunoadhesin prolongs rat islet xenograft survival in mice. *Transplantation*, 2002, Vol. 73, no. 12, pp. 1948-1953.
25. Holmannová D., Kolácková M., Kondélková K., Kunes P., Krejsek J., Andrýs C. CD200/CD200R paired potent inhibitory molecules regulating immune and inflammatory responses; Part I: CD200/CD200R structure, activation, and function. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2012, Vol. 55, no. 1, pp. 12-17.
26. Mellor A.L., Munn D.H. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, Vol. 4, no. 10, pp. 762-774.
27. Rijkers E.S., de Ruiter T., Baridi A., Veninga H., Hoek R.M., Meyaard L. The inhibitory CD200R is differentially expressed on human and mouse T and B lymphocytes. *Mol. Immunol.*, 2008, Vol. 45, no. 4, pp. 1126-1135.
28. Rosenblum M.D., Olsz E., Woodliff J.E., Johnson B.D., Konkol M.C., Gerber K.A., Orentas R.J., Sandford G., Truitt R.L. CD200 is a novel p53target gene involved in apoptosisassociated immune tolerance. *Blood*, 2004, Vol. 103, no. 7, pp. 2691-2698.
29. Saito S., Sasaki Y., Sakai M. CD4(+)CD25high regulatory T cells in human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2005, Vol. 65, no. 2, pp. 111-120.
30. Steckel N.K., Kuhn U., Beelen D.W., Elmaagacli A.H. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression in patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation and in pregnant women: association with the induction of allogeneic immune tolerance? *Scand. J. Immunol.*, 2003, Vol. 57, no. 2, pp. 185-191.
31. TrabANELLI S., OcAdlikova D., Evangelisti C., Parisi S., Curti A. Induction of regulatory T cells by dendritic cells through indoleamine 2,3 dioxygenase: A potent mechanism of acquired peripheral tolerance. *Curr. Med. Chem.*, 2011, Vol. 18, no. 15, pp. 2234-2239.
32. Voehringer D., Rosen D.B., Lanier L.L., Locksley R.M. CD200 receptor family members represent novel DAP12-associated activating receptors on basophils and mast cells. *J. Biol. Chem.*, 2004, Vol. 279, no. 52, pp. 54117-54123.
33. Walsh P.T., Strom T.B., Turka L.A. Routes to transplant tolerance versus rejection; the role of cytokines. *Immunity*, 2004, Vol. 20, no. 2, pp. 121-131.
34. Wilczyński J.R. Immunological analogy between allograft rejection, recurrent abortion and pre-eclampsia – the same basic mechanism? *Hum. Immunol.*, 2006, Vol. 67, no. 7, pp. 492-511.

35. Wright G., Cherwinski H., Foster-Cuevas M., Brooke G., Puklavec M.J., Bigler M., Song Y., Jenmalm M., Gorman D., McClanahan T., Liu M.R., Brown M.H., Sedgwick J.D., Phillips J.H., Barclay A.N. Characterization of the CD200 receptor family in mice and humans and their interactions with CD200. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 6, pp. 3034-3046.
36. Yu K., Chen Z., Gorczynski R. Effect of CD200 and CD200R1 expression within tissue grafts on increased graft survival in allogeneic recipients. *Immunol. Lett.*, 2013, Vol. 149, no. 1-2, pp. 1-8.
37. Zenclussen A.C., Gerlof K., Zenclussen M.L., Sollwedel A., Bertoja A.Z., Ritter T., Kotsch K., Leber J., Volk H.D. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model. *Am. J. Pathol.*, 2005, Vol. 166, no. 3, pp. 811-822.
38. Zhang S., Phillips H. Identification of tyrosine residues crucial for CD200 Rmediated inhibition of mast cell activation. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, Vol. 79, no. 2, pp. 363-368.

Авторы:

Арефьева А.С. — научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Бабаян А.А. — к.м.н., врач акушер-гинеколог, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Степанова Е.О. — младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Донцова Т.В. — аспирант, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Павлович С.В. — к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог, 1-е акушерское отделение патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Кречетова Л.В. — к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Николаева М.А. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Arefieva A.S., Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Babayana A.A., PhD (Medicine), Obstetrician-Gynecologist, Department of Assisted Technologies in Treatment of Infertility, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Stepanova E.O., Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Dontsova T.V., Postgraduate Student, Department of Assisted Technologies in Treatment of Infertility, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Pavlovich S.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Obstetrician-Gynecologist, Department of Maternal-Fetal Medicine, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Krechetova L.V., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Nikolaeva M.A., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation