

## КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ФЕТО-МАТЕРИНСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Шевченко Ю.А., Назаров К.В., Сенников С.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Беременность является иммунологическим парадоксом, так как плод, несущий отцовские антигены, представляет собой полуаллогенный трансплантат, который должен отторгаться организмом матери, но в то же время плод полностью защищен от иммунной атаки, что предполагает сложные механизмы фето-материнского взаимодействия. Гормональные, аутокринные и паракринные иммунные сигналы и нейрональные пути играют важную роль в формировании и поддержании беременности. Беременность считается динамичным и активно модулируемым иммунологическим процессом, поэтому каждая стадия беременности, включая имплантацию эмбриона, плацентацию, развитие плода и роды, представлена уникальным иммунным статусом. Изучение механизмов поддержания беременности является жизненно важным для решения проблем невынашивания беременности неясной этиологии. Успешная беременность тесно связана со способностью материнской иммунной системы правильно адаптироваться к каждой конкретной стадии гестации. В данном обзоре рассмотрены основные клеточные популяции, такие как регуляторные подтипы Т- и В-клеток, Т-хелперные клетки, децидуальные натуральные киллеры, миелоидные супрессоры, эритроидные ядросодержащие клетки, которые обеспечивают фето-материнскую толерантность с помощью различных межклеточных и гуморальных механизмов. Материнские иммунные клетки в плаценте не атакуют клетки плода (трофобласты) из-за толерогенного микроокружения, созданного регуляторными Т-клетками и другими иммунными клетками. Во время беременности каждая субпопуляция Т-хелперных клеток играет ключевую роль в стимулировании развития плода за счет продукции ангиогенных факторов, обеспечивая иммунный надзор и подавляя aberrантные реакции эффекторных клеток против полуаллогенного плода. Накопление миелоидных супрессоров особенно актуально там, где для выживания необходима иммунная толерантность. Децидуальные НК-клетки тесно взаимодействуют с клетками трофобласта и секретируют цитокины, которые способствуют росту, опосредуют дифференцировку, инвазию трофобластов и ремоделирование спиральной артерии. Благоприятное толерогенное состояние в матке матери предрасполагает новорожденного к тяжелым инфекциям, особенно тем, которые вызваны внутриклеточными патогенами, поэтому толерантность плода может отличаться от других

### Адрес для переписки:

Сенников Сергей Витальевич  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (383) 222-19-10.  
Факс: 8 (383) 222-70-28.  
E-mail sennikovsv@gmail.com

### Address for correspondence:

Sergey V. Sennikov  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology,  
Novosibirsk, Russian Federation  
14 Yandrintsevskaya St  
Novosibirsk  
630099 Russian Federation  
Phone: +7 (383) 222-19-10.  
Fax: +7 (383) 222-70-28.  
E-mail sennikovsv@gmail.com

### Образец цитирования:

Ю.А. Шевченко, К.В. Назаров, С.В. Сенников  
«Клеточные механизмы поддержания фето-  
материнской толерантности во время беременности»  
// Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 2.  
С. 253–270. doi: 10.15789/1563-0625-CMF-2451  
© Шевченко Ю.А. и соавт., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

Yu.A. Shevchenko, K.V. Nazarov, S.V. Sennikov “Cellular  
mechanisms for maintenance of feto-maternal tolerance during  
pregnancy”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya*, 2023, Vol. 25, no. 2, pp. 253–270.  
doi: 10.15789/1563-0625-CMF-2451  
© Shevchenko Yu.A. et al., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-CMF-2451

типов толерантности из-за наличия различных клеток-иммуносупрессоров, таких как эритроидные клетки-супрессоры у новорожденных. По мере развития беременности свойства этих клеток динамически изменяются, чтобы своевременно удовлетворить возникающие при беременности запросы. Понимание иммунологических изменений, вызванных беременностью, может не только раскрыть новые терапевтические стратегии для улучшения исходов беременности, но и новые аспекты работы иммунной толерантности, применимые в других физиологических и патологических контекстах.

*Ключевые слова:* беременность, фето-материнская толерантность, полуаллогенный плод, эритроидные клетки

## CELLULAR MECHANISMS FOR MAINTENANCE OF FETO-MATERNAL TOLERANCE DURING PREGNANCY

Shevchenko Yu.A., Nazarov K.V., Sennikov S.V.

*Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

**Abstract.** Pregnancy is an immunological paradox, since a fetus carrying paternal antigens is a semi-allogeneic transplant that should be rejected by the mother's body. However, the fetus is completely protected from immune attack, thus suggesting some complex mechanisms of feto-maternal interaction. Hormonal, autocrine and paracrine immune signals and neuronal pathways play an important role in the development and maintenance of pregnancy. Pregnancy is considered a dynamic and actively modulated immunological process at each stage of pregnancy, including embryo implantation, placentation, fetal development, and delivery, being represented by a unique immune status. Studying the mechanisms of maintenance of pregnancy is vital to address the problems of miscarriage of unknown etiology. Successful pregnancy is closely related to the ability of the maternal immune system to properly adapt for each distinct stage of gestation. This review considers the main cell populations, such as regulatory subtypes of T and B cells, T helper cells, decidual natural killers, myeloid suppressors, erythroid nucleated cells which provide feto-maternal tolerance via various intercellular and humoral mechanisms. Maternal immune cells in the placenta do not attack fetal cells (trophoblasts) due to the tolerogenic microenvironment created by regulatory T cells and other immune cells. During pregnancy, each subpopulation of T helper cells plays a key role in promotion of fetal development through the production of angiogenic factors, providing immune surveillance and suppressing aberrant effector cell responses against a semi-allogeneic fetus. Accumulation of myeloid suppressor cells is especially relevant, when the immune tolerance is required for survival. Decidual NK cells closely interact with trophoblast cells and secrete cytokines that promote growth, mediate differentiation, trophoblast invasion, and remodeling of the spiral arteries. The favorable tolerogenic state in utero predisposes the newborn to severe infections, especially those caused by intracellular pathogens. Hence, the fetal tolerance may differ from other types of tolerance due to the presence of various immunosuppressive cells, such as erythroid suppressor cells in newborns. In the course of pregnancy, the properties of these cells change dynamically in order to meet the demands that arise during pregnancy in a timely manner. Understanding the immunological changes induced by pregnancy may not only reveal new therapeutic strategies to improve pregnancy outcomes, but also highlight new aspects of how the immune tolerance works being applicable in other physiological and pathological contexts.

*Keywords:* pregnancy, fetal-maternal tolerance, haplo-allogeneic fetus, erythroid cells

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-15-00087, <https://rscf.ru/project/21-15-00087/>.

### Введение

Беременность является иммунологическим парадоксом, поскольку плод, несущий отцовские антигены, представляет собой полуаллогенный трансплантат, который должен отторгаться орга-

низмом матери, но в то же время плод полностью защищен от иммунной атаки. Одновременно материнская иммунная система должна уметь защищаться от патогенной инвазии, что предполагает сложные механизмы взаимодействия между плодом и организмом матери. Гормональные, аутокринные и паракринные иммунные сигналы и нейрональные пути играют важную роль в формировании и поддержании беременности [58]. Гормоны – основные коммуникативные сигналы

при репродукции и необходимы для установления беременности у всех млекопитающих. Гормоны, выделяемые нейроэндокринными, овариальными, децидуальными трофобластическими источниками дополняют друг друга при передаче сигналов [12]. Беременность – это не разовое событие подавления иммунитета, а сложный сценарий иммуномодуляции для поддержания эффективности матери, чтобы устранить вторгшиеся патогены без повреждение плода.

Иммунологические фазы беременности со сроками вынашивания можно представить как: (1) первый триместр и начало второго триместра, во время которых происходят активная имплантация и плацентация, представляют собой иммунологический сценарий «заживления ран» и характеризуются провоспалительной средой», (2) второй триместр и начало третьего триместра представляют собой иммунологически супрессивную стадию, предлагающую материнско-плодную толерантность, и (3) заключительную часть третьего триместра, характеризующуюся восстановлением провоспалительного состояния для изгнания плода и плаценты. Беременность считается динамичным и активно модулируемым иммунологическим процессом, поэтому каждая стадия беременности, включая имплантацию эмбриона, плацентацию, развитие плода и роды, представлена уникальным иммунным статусом. Таким образом, успешная беременность тесно связана со способностью материнской иммунной системы правильно адаптироваться к каждой конкретной стадии гестации [43].

#### **Т-регуляторные клетки**

Несмотря на то, что плод никогда напрямую не контактирует с тканями матери, такой контакт есть между плацентарными тканями матери и плацентарными тканями плода [13]. Считается, что материнские иммунные клетки в плаценте не атакуют клетки плода (трофобласты) из-за толерантного микроокружения, созданного регуляторными Т-клетками и другими иммунными клетками. Т-клетки составляют от 10% до 20% децидуальных иммунных клеток в первом триместре беременности. Многие из них являются CD8<sup>+</sup>Т-клетками, в том числе подтипами с регуляторными свойствами. Среди CD4<sup>+</sup>Т-клеток от 10% до 30% экспрессируют фактор транскрипции Т-регуляторных клеток FoxP3, что значительно выше по сравнению с его обычной экспрессией в периферической крови. Т-регуляторные клетки представлены как тимическими, так и периферическими клетками и фенотипически неоднородны в зависимости от фазы менструального цикла и срока беременности. Т-регуляторные клетки необходимы для противовоспалительного перехода, сопровождающего имплантацию и раз-

витие плаценты. Пополнение пула маточных Т-регуляторных клеток происходит при подготовке к зачатию и начинается в пролиферативной фазе каждого цикла с эстроген-обусловленного усиления, которое достигает пика при овуляции [47]. Клетки эндометрия и плаценты высвобождают многочисленные хемокины, которые играют роль в привлечении иммуномодулирующих клеток. Для Т-регуляторных клеток наиболее характерны такие хемокины, как CCL1, CCL4, CCL17 и CCL22 [32]. У человека наблюдается повышение содержание циркулирующих Т-регуляторных клеток на ранних сроках беременности с пиком во втором триместре и снижение их количества в послеродовом периоде. Накопление Т-регуляторных клеток происходит во время максимальной инвазии децидуальной оболочки трофобластными клетками. У мышей существует аллоантиген-независимая экспансия Т-регуляторных клеток во время беременности одновременно с миграцией этих клеток из паховых лимфоузлов в периферическую кровь. Истощение CD25<sup>+</sup>, опосредованное моноклональными антителами *in vivo*, свидетельствует о том, что Т-регуляторные клетки важны для опосредования материнской толерантности к аллогенному плоду в фазе имплантации и на ранней стадии беременности, но не так необходимы для поддержания поздней стадии аллогенной беременности. Кроме того, у женщин с необъяснимым бесплодием наблюдается более низкая экспрессия mPNC FoxP3 в тканях эндометрия [36]. В работе [49] показано наличие трех различных типов децидуальных CD4<sup>+</sup>Treg при здоровой беременности с регуляторным фенотипом и способностью подавлять Т-клеточные ответы: CD25<sup>hi</sup>FoxP3<sup>+</sup>, PD1<sup>hi</sup>IL-10<sup>+</sup> и TIGIT<sup>+</sup>FoxP3<sup>dim</sup>.

Эффекторные Т-регуляторные клетки являются наиболее доминирующим типом Т-регуляторных клеток в периферической крови и децидуальной оболочке на поздних сроках беременности у человека. При анализе репертуара Т-клеточного рецептора (TCR) единичных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CD127<sup>low</sup> эффекторных Т-регуляторных клеток при беременности было показано, что клонально увеличенные эффекторные Т-регуляторные клетки наблюдались только в децидуальной оболочке, но не в периферической крови и их содержание было выше в 3-м триместре, чем в 1-м триместре. С другой стороны, обычные клонотипические эффекторные Т-регуляторные клетки между децидуальной оболочкой и периферической кровью наблюдались редко. Децидуальные эффекторные Т-регуляторные клетки могут распознавать некоторые антигены, экспрессирующиеся на границе фето-материнской линии и пролиферируют

при стимуляции антигеном, однако эффектор-ные Т-регуляторные клетки в периферической крови пролиферируют неспецифически. Таким образом, фетальные антиген-специфические Т-регуляторные клетки могут быть задействованы и размножаются антиген-специфически при взаимодействии плода и матери, а также поликлонально пролиферируют в системном кровотоке во время беременности [59].

Исследования на мышах показывают, что существует по крайней мере три механизма, с помощью которых Т-регуляторные клетки облегчают имплантацию и развитие плаценты. Подавление реактивных к антигенам отца CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-эффекторных клеток, которые способствуют повреждению трофобласта. Неконтролируемая экспансия Т-эффекторных клеток отрицательно влияет на развитие плаценты независимым от фетального антигена образом, предположительно через высвобождение воспалительных цитокинов, а также через антиген-зависимую цитотоксичность трофобластов. Децидуальные Т-регуляторные клетки секретируют IL-10 и TGF- $\beta$  и экспрессируют CD25, CTLA4 и PD-L1, которые способствуют ограничению Т-эффекторных клеток на ранних стадиях беременности. Т-регуляторные клетки действуют на другие лейкоциты и негемопоэтические клетки, влияющие на децидуальную поддержку имплантации: противовоспалительному и толерогенному фенотипу в альтернативно активированных (M2) макрофагах и толерогенных ДК через TGF- $\beta$ , IL-10, и CTLA-4-опосредованные механизмы. Индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO), продуцируемая толерогенными ДК, ухудшает выживаемость Th1-клеток, а гемоксигеназа-1 (HO-1), секретируемая Т-регуляторными клетками нацелена на внутриматочные ДК и поддерживает их незрелое состояние. Т-регуляторные клетки становятся важными регуляторами материнских сосудистых изменений, которые необходимы для нормального плацентарного развития и адекватного доступа плаценты к материнской крови [59].

В исследовании [54] определяли соотношение эффекторных и наивных Т-регуляторных клеток во время беременности. Доля клеток эффекторных Т-регуляторных клеток в периферической крови была снижена во 2-м и 3-м триместрах и восстановилась в послеродовом периоде. Напротив, количество клеток наивных Т-регуляторных клеток не изменялось в эти же сроки беременности. Доля общих Т-регуляторных клеток, которые были суммой эффекторных и наивных Т-регуляторных клеток не увеличивались в середине беременности. Основные механизмы изменения соотношения этих клеток во время беременности: 1) постоянное производство и под-

держание пула наивных Т-регуляторных клеток во время беременности за счет экспорта из тимуса и увеличения выживаемости путем экспрессии антиапоптотической молекулы bcl-2; 2) миграция и экспансия эффекторных CCR5<sup>+</sup>Т-клеток из периферической крови к фето-материнскому барьеру за счет хемокинов CCL3, CCL4 и CCL5, которые экспрессируются тканью плаценты во время беременности и являются лигандами для CCR5; 3) естественные Т-регуляторные клетки наиболее необходимы именно на ранних стадиях беременности (табл. 1).

Способность Т-регуляторных клеток трансдифференцироваться в эффекторные Т-клетки в случае инфекции, чрезмерного воспаления или нарушения развития плода дает возможность прервать беременность и обеспечить материнское выживание [8].

#### **В-регуляторные клетки**

В-регуляторные клетки представляют собой редкую субпопуляцию В-клеток (менее 10% от общего количества В-клеток) с регуляторными/ супрессорными функциями, которые обеспечивают один из механизмов периферической толерантности. Основные функции В-регуляторных клеток включают ингибирование активации Th1-клеток, дифференцировки Th17-клеток, продвижение и поддержание популяции Т-регуляторных клеток. Главным подавляющим механизмом В-регуляторных клеток является секреция IL-10, который может ингибировать хемокины и выработку провоспалительных цитокинов, тем самым подавляя эффекторные механизмы иммунной системы. Однако существуют и другие механизмы, которые включают секрецию TGF- $\beta$  (особенно для дифференциации толерогенных ДК), продукцию индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), межклеточный контакт за счет взаимодействия CD80/86 с Т-клетками, ингибирование PD-L1 Т-фолликулярных клеток-помощников и CD73-зависимая продукция аденозина. Наиболее изученная субпопуляция В-регуляторных клеток определяется экспрессией CD24<sup>hi</sup> и CD38<sup>hi</sup>. Фенотипически эти клетки также экспрессируют IgM, IgD, CD5, CD10 и CD1d, напоминающие переходные В-клетки. Связь В-регуляторных клеток с успехом беременности впервые была обнаружена у мышей – увеличение количества CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>В-регуляторных клеток приводило к предотвращению иммунологического аборта (табл. 1). Фактически, передача В-регуляторных клеток мышам с предрасположенностью к аборту способствует развитию материнско-плодной толерантности, приводя к увеличению Т-регуляторных клеток и поддерживая дендритные клетки в незрелом состоянии. Женщины, получавшие во время беременности ритуксимаб, разрушающее В-клетки

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ, ПРИНИМАЮЩИЕ УЧАСТИЕ В РЕГУЛЯЦИИ БЕРЕМЕННОСТИ

TABLE 1. MAIN CELL POPULATIONS INVOLVED IN THE REGULATION OF PREGNANCY

Клеточные популяции Cell populations	Фенотип Phenotype	Механизмы действия Mechanisms of action	Гуморальные факторы Humoral factors	1-й триместр 1 <sup>st</sup> trimester	2-й триместр 2 <sup>nd</sup> trimester	3-й триместр 3 <sup>rd</sup> trimester	Ссылки References
<b>Эффекторные Т-регуляторные клетки</b> Effector T regulatory cells	CD25 <sup>+</sup> CD45RA <sup>-</sup> CD127 <sup>low</sup>	Подавление реактивных к антигенам отца CD8 <sup>+</sup> цитотоксических Т-эффекторных клеток Suppression of paternally reactive CD8 <sup>+</sup> cytotoxic T effector cells	IL-10, TGF-β		Снижение в периферической крови Decrease in peripheral blood	Снижение в периферической крови. Повышение в децидуальной оболочке Decrease in peripheral blood. Increase in decidua	8, 54, 59
<b>Децидуальные Т-регуляторные клетки</b> Decidual T regulatory cells	CD25 <sup>hi</sup> FoxP3 <sup>+</sup> , PD1 <sup>hi</sup> IL-10 <sup>+</sup> TIGIT <sup>+</sup> FoxP3 <sup>dim</sup>	Ограничение Т-эффекторных клеток, противовоспалительный и толерогенный фенотип в M2-макрофагов и толерогенных ДК, подавление активации эффекторных клеток Restriction of T effector cells, anti-inflammatory and tolerogenic phenotype in M2 macrophages and tolerogenic DCs, suppression of activation of effector cells	CCL1, CCL4, CCL17, CCL2, TGF-β, IL-10, IL-35	Повышение в децидуальной оболочке Increase in decidua	Пик в децидуальной оболочке Peak in decidua	Снижение в децидуальной оболочке Decrease in decidua	32, 47, 49, 59
<b>В-регуляторные клетки</b> B regulatory cells	CD24 <sup>hi</sup> , CD38 <sup>hi</sup> , IgM, IgD, CD5, CD10, CD1d	Межклеточные контакты, ингибирование PD-L1 Т-фолликулярных клеток-помощников, CD73-зависимая продукция аденозина Intercellular contacts, inhibition of PD-L1 T follicular helper cells, CD73-dependent production of adenosine	IL-10, TGF-β, IDO	Повышение в децидуальной оболочке, необходимы для имплантации Increase in decidua, required for implantation			6, 18, 29, 30, 31, 38, 56

Таблица 1 (продолжение)  
Table 1 (continued)

Клеточные популяции Cell populations	Фенотип Phenotype	Механизмы действия Mechanisms of action	Гуморальные факторы Humoral factors	1-й триместр 1 <sup>st</sup> trimester	2-й триместр 2 <sup>nd</sup> trimester	3-й триместр 3 <sup>rd</sup> trimester	Ссылки References
Th1-клетки Th1 cells	CD4	Провоспалительная среда для инвазии трофобластов, восстановления эпителия матки, удаления клеточного мусора после имплантации Pro-inflammatory environment for trophoblast invasion, uterine epithelium repair, removal of cellular debris after implantation	IL-12, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$	Повышены в децидуальной оболочке Elevated in decidua		Повышены в децидуальной оболочке Elevated in decidua	42
Th2-клетки Th2 cells	CD4	Формирование толерантности матери к плоду, подавление развития Th1- и Th17-иммунитета Formation of mother's tolerance to the fetus, suppression of the development of Th1 and Th17 immunity	IL-4, IL-5, IL-13, IL-10, транскрипционный фактор GATA-3 IL-4, IL-5, IL-13, IL-10, transcription factor GATA-3		Повышены в децидуальной оболочке Increased in the decidua		48
Th17-клетки Th17 cells	(ROR) C2 или ROR- $\alpha$ , CD161, IL-23R  (ROR) C2 or ROR- $\alpha$ , CD161, IL-23R	Формирование инфекционного иммунитета, стимуляция секреции прогестерона, индукция активации децидуальных NK-клеток, нарушение сосудистую реактивность маточных артерий Formation of infectious immunity, stimulation of progesterone secretion, induction of activation of decidual NK cells, impaired vascular reactivity of the uterine arteries	IL-17	Сопоставимо или незначительное снижение в децидуальной оболочке и периферической крови Comparable or slight decrease in the decidua and peripheral blood	Сопоставимо или незначительное снижение в децидуальной оболочке и периферической крови Comparable or slight decrease in decidua and peripheral blood	Сопоставимо или незначительное снижение в децидуальной оболочке и периферической крови Comparable or slight decrease in decidua and peripheral blood	61

Таблица 1 (окончание)  
Table 1 (continued)

Клеточные популяции Cell populations	Фенотип Phenotype	Механизмы действия Mechanisms of action	Гуморальные факторы Humoral factors	1-й триместр 1 <sup>st</sup> trimester	2-й триместр 2 <sup>nd</sup> trimester	3-й триместр 3 <sup>rd</sup> trimester	Ссылки References
Гранулоцитарные миелоидные супрессоры Granulocytic myeloid suppressors	CD117, CD135, CD115, CD62L, CCR2, MHCII, CD80, аргиназа I, iNOS CD117, CD135, CD115, CD62L, CCR2, MHCII, CD80, arginase I, iNOS	Подавление пролиферации Т-клеток, индукция Th2-ответов и ингибирование Th1-ответов зависимым контактным способом Inhibition of T cell proliferation, induction of Th2 responses, and inhibition of Th1 responses in a contact dependent manner	Аргиназа I, индуцибельная NO-синтаза, реактивные формы кислорода Arginase I, inducible NO synthase, reactive oxygen species	Максимальное содержание в децидуальной оболочке и межворсинчатом пространстве Maximum content in the decidua and intervillous space		Снижение к моменту родов в децидуальной оболочке и межворсинчатом пространстве Decrease by the time of delivery in the decidua and intervillous space	33, 34, 35
Децидуальные NK-клетки Decidual natural NK cells	CD56 <sup>bright</sup> CD16	Ремоделирование спиральной артерии, стимулируют регуляторные Т-клетки, образование IDO-продуцирующих моноцитов, индукция апоптоза эффекторных Т-клеток Spiral artery remodeling, stimulate regulatory T cells, formation of IDO-producing monocytes, induction of apoptosis of effector T cells	IL-8 и IP-10, VEGF-C, Arg1, Arg2, TGF- $\beta$ 1, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, TNF $\alpha$	Максимальное количество в децидуальной оболочке Maximum amount in decidua			12, 20, 39, 41, 57, 64
Эритроидные ядродержащие клетки Erythroid nucleated cells	CD71 (рецептор трансферрина), TER119 у мыши и CD235a у человека, PDL-1 и PDL-2 CD71 (transferrin receptor), mouse TER119 and human CD235a, PDL-1 and PDL-2	Иммunosupпрессия, снижение пролиферативной активности Т-клеток, подавление продукции TNF $\alpha$ , предотвращение воспаления и развития вредного иммунного ответа против плода Immunosuppression, reduction of T cell proliferative activity, suppression of TNF $\alpha$ production, prevention of inflammation and the development of a detrimental immune response against the fetus	Аргиназа-2, эритропоэтин, HLA-G Arginase-2, erythropoietin, HLA-G	Усиление эритропоэза плода Increased fetal erythropoiesis	Усиление эритропоэза плода Increased fetal erythropoiesis	Максимальное количество в периферической крови Maximum amount in peripheral blood	9, 15, 17, 45

антитело, имели более высокий уровень выкидышей в первом триместре. В течение 6 месяцев после зачатия у таких пациентов частота самопроизвольных абортс составляла 12%, при этом у 40% пациентов роды наступали до 37 недель, а 39% новорожденных имели низкий уровень В-клеток, который нормализовался в течение 6 месяцев без клинически выраженных побочных эффектов. Почти 95% В-клеток CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>hi</sup> экспрессируют рецептор гонадотропного гормона человека [6, 18, 29].

Стимуляция *in vitro* децидуальных и мононуклеарных клеток периферической крови с помощью активатора TLR9 CpG и CD40L (имитирует Т-клеточно-зависимый запуск CD40), показало более высокую частоту IL-10-продуцирующих В-клеток децидуального происхождения по сравнению с В-клетками, происходящими из периферической крови. Даже при отсутствии дополнительной стимуляции CpG и CD40L В-клетки децидуальной оболочки, полученные в 1-м и 2-м триместре беременности, экспрессировали IL-10. Иммуногистохимический анализ децидуальной оболочки 1-го и 2-го триместров показал, что В-клетки были расположены близко к Т-клеткам. Эта совместная локализация поддерживает возможность функционального взаимодействия, которое может происходить в обоих направлениях: Т-клеточные цитокины могут способствовать индукции В-регуляторных клеток, тогда как IL-10-продуцирующие В-регуляторные клетки способствуют индукции Foxp3-позитивных Т-регуляторных клеток [5].

Роль В-регуляторных клеток во время беременности еще не полностью изучена, однако в исследованиях, проведенных на сегодняшний день, уже очевидны некоторые факты: 1) снижение уровня и/или дисфункция циркулирующих В-регуляторных клеток могут приводить к неблагоприятным акушерским исходам, 2) В-регуляторные клетки могут быть задействованы в создании соответствующих условий, необходимых для имплантации, и 3) В-регуляторные клетки могут восстанавливать толерантность плода в условиях, связанных с иммунными осложнениями беременности. Исследования на мышах показали, что снижение частоты В-регуляторных клеток во время ранней беременности связано со спонтанным абортс (табл. 2). Пассивный перенос CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>hi</sup>B10-клеток селезенки способствует сохранению беременности путем ингибирования созревания дендритных клеток и увеличения популяции Т-регуляторных клеток. У женщин, перенесших нормальную беременность, количество CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup>В-клеток, продуцирующих IL-10, в периферической крови значительно выше по сравнению с небере-

менными женщинами или женщинами, перенесшими самопроизвольный аборт. Кроме того, CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup>В-регуляторные клетки, изолированные из периферической крови, женщин в первом триместре беременности, могут успешно ингибировать секрецию TNF активированными эффекторными Т-клетками *ex vivo* [30]. В-регуляторные клетки, связанные с беременностью не имеют эквивалентного унифицирующего «маркера», общего для всех субпопуляций В-клеток различных фенотипов, которые проявляют регуляторные свойства. Это может быть связано с эволюционным развитием В-регуляторных клеток, а также с пластичностью функции В-клеток, так как на молекулярную архитектуру и дифференциальную функцию фенотипов В-клеток сильно влияет внешняя среда и присутствие чужеродных антигенов [38]. Следовательно, в динамическом сценарии беременности, когда экспрессия отцовских антигенов увеличивается с течением времени, разумно ожидать соответствующих ответных изменений в архитектуре В-клеток для поддержки адаптации материнского иммунного ответа к беременности. Подмножества В-регуляторных клеток при беременности у мышей включают IL-10<sup>+</sup>В-клетки, CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>В-клетки, CD80<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>В-клетки, CD80<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup>В-клетки, IL-35<sup>+</sup>В-клетки и PIBF1<sup>+</sup> хориодецидуальные В-клетки. У людей идентифицированные субпопуляции В-регуляторных клеток во время беременности представляют собой IL-10<sup>+</sup>В-клетки, CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup>В-клетки, CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup> традиционные В-клетки, CD27<sup>+</sup>IgM<sup>+</sup>В-клетки памяти, CD38<sup>hi</sup>CD27<sup>hi</sup> плазмобласты, В-клетки маргинальной зоны и IL-35<sup>+</sup>В-клетки. Способность продуцировать IL-10 и, в меньшей степени, TGF-β остается отличительной чертой для идентификации В-регуляторных клеток, дополнительные маркеры, такие как продукция IL-35 и белка PIBF1, придают регуляторную способность В-клеткам во время беременности [31, 56].

#### Т-хелперные клетки

Ключом к успешному функционированию иммунной системы во время беременности, которая должна быть способна реагировать на вторжение патогенов, одновременно поддерживая толерантность к полуаллогенному плоду, является скоординированный сдвиг баланса иммунных ответов Т-хелперных (Th) клеток на каждом этапе беременности. Во время беременности каждая субпопуляция Т-хелперных клеток играет ключевую роль в стимулировании развития плода за счет продукции ангиогенных факторов, обеспечивая иммунный надзор и подавляя aberrантные реакции эффекторных клеток против полуаллогенного плода (табл. 1).



После имплантации трофобласты проникают в эндометрий и дифференцируются в синцитиотрофобласты, где они модулируют привлечение лейкоцитов, включая Т-клетки, в децидуальную оболочку посредством секреции различных хемоаттрактантных факторов. На этой ранней стадии беременности клетки Th1 составляют до 40% пула децидуальных CD4<sup>+</sup> клеток. Провоспалительная среда необходима для модуляции инвазии трофобластов, стимуляции адекватного восстановления эпителия матки и удаления клеточного мусора после имплантации бластоцисты в матку [42].

После имплантации и плацентации наступает стадия быстрого роста и развития плода. На этом этапе мать, плацента и плод являются симбиотическими, поэтому преобладающий цитокиновый профиль быстро сдвигается с провоспалительного Th1 на противовоспалительный Th2, для которого характерна продукция IL-4, IL-5 и IL-13 и экспрессия транскрипционного фактора GATA-3. Пиковый уровень этих цитокинов наблюдается в течение второго триместра, где воспалительные эпизоды связаны с отрицательными исходами беременности [48]. При беременности ДК матки активно участвуют в дифференцировке наивных Т-клеток в Th2-клетки.

В периферической крови здорового человека Th17-клетки встречаются редко, среди CD4<sup>+</sup>Т-клеток они составляют 0,64-1,4%. Децидуальная оболочка содержит более высокое количество Th17-клеток, чем периферическая кровь, при этом и количество децидуальных клеток IL-17<sup>+</sup> коррелировало с количеством нейтрофилов, что позволяет предположить, что клетки IL-17<sup>+</sup> непосредственно вовлечены в инфильтрацию нейтрофилов и вызывают защитный иммунитет против внеклеточных микробов в матке [61].

У пациентов с необъяснимым самопроизвольным абортom доля Th17-клеток и содержание IL-23, индуцирующего Th17, выше в периферической крови и децидуальных тканях, чем при нормальной беременности (табл. 2). В этих тканях также повышен уровень RORC, важного фактора транскрипции Th17-клеток. Кроме того, Т-регуляторные клетки, которые способствуют гестационной толерантности, уменьшаются при самопроизвольном аборте. Эстроген и плацентарный белок 14 индуцируют дифференцировку Т-регуляторных клеток и снижают секрецию IL-17 [21].

#### Миелоидные супрессоры

Клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC) — это миелоидные клетки, обладающие способностью подавлять различные типы иммунных ответов. В то время как другие миелоидные клетки, такие как моноциты, макрофаги, дендритные клетки, полиморфноядерные

нейтрофилы, эозинофилы и базофилы обычно активируются сильными сигналами через патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) или опасные молекулярные паттерны (DAMP), что приводит к провоспалительной реакции, миелоидные супрессоры появляются скорее в условиях хронической инфекции или при воспалении и обладают противовоспалительным действием. Миелоидные супрессоры в основном состоят из двух типов клеток, называемых гранулоцитарными миелоидными предшественниками, которые имеют фенотипическое сходство с нейтрофилами, и моноцитарными миелоидными предшественниками, которые фенотипически подобны моноцитам, что на сегодняшний день делает невозможным четкую идентификацию миелоидных супрессоров только по фенотипическим характеристикам [14].

Накопление миелоидных супрессоров особенно актуально там, где для выживания необходима иммунная толерантность [35]. Даже в физиологических условиях при нормальной беременности происходит 10-кратное накопление гранулоцитарных, но не моноцитарных супрессоров по сравнению с кровью здоровых небеременных женщин [34]. Содержание гранулоцитарных супрессоров значительно снижено у женщин при самопроизвольных абортах, в то время как изменения содержания моноцитарных супрессоров не происходит. Гранулоцитарные супрессоры характеризуются экспрессией CD117, CD135 (маркеры незрелых или недифференцированных миелоидных клеток), CD115, CD62L, CCR2 (маркеры воспалительных моноцитов), MHCII, CD80, аргиназы I и iNOS, а также отсутствием экспрессии F4/80 или CD11c. В частности, истощение гранулоцитарных супрессоров у мышей приводило к тяжелой резорбции эмбриона и снижению содержания CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Т-клеток. *In vitro* гранулоцитарные супрессоры способны стимулировать индукцию FoxP3 в клетках CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Т-клетках, TGF- $\beta$ /b-катенин зависимым путем [33] (табл. 1).

Содержание гранулоцитарных супрессоров наиболее высоко на ранних сроках беременности и снижается в течение нескольких дней после родов до уровня небеременных женщин. Плацента обогащена гранулоцитарными миелоидными супрессорами по сравнению с кровью плода и матери, а клетки располагаются преимущественно в децидуальной оболочке и межворсинчатом пространстве. У женщин с самопроизвольным прерыванием беременности соотношение гранулоцитарных миелоидных супрессоров в периферической крови и плаценте было приблизительно одинаковым [62]. Миелоидные супрессорные клетки, разной локализации (периферическая кровь, матка, децидуальная оболочка) задейству-

ют различные эффекторные механизмы для модуляции иммунных эффекторных клеток во время беременности. У человека гранулоцитарные супрессоры во время беременности подавляют пролиферацию Т-клеток, экспрессируют аргиназу I, индуцибельную NO-синтазу, реактивные формы кислорода. Экспрессия аргиназы I приводит к подавлению активности цепи CD3z на Т-клетках и к снижению пролиферации Т-клеток. У беременных мышей основным механизмом подавления Т-клеток с помощью гранулоцитарных супрессоров является продукция реактивных форм кислорода. Плацентарные гранулоцитарные супрессоры индуцируют Th2-ответы и ингибируют Th1-ответы зависимым контактным способом. Во время беременности моноцитарные супрессоры могут способствовать снижению цитотоксичности NK-клеток системно, а также локально в матке за счет подавления перфорин-зависимого механизма цитотоксичности и поверхностного рецептора NKG2D на NK-клетках. Децидуальные ДК находятся в толерогенном состоянии со сниженной костимуляторной активностью и изменением экспрессии цитокинов [35].

#### Везикулы

Различные типы клеток во время беременности вызывают нормальное развитие плаценты через межклеточные взаимодействия и растворимые факторы. Внеклеточные везикулы используются для диагностики различных заболеваний, поскольку их состав варьируется в зависимости от типа клетки-источника и патологических характеристик. МикроРНК (miRNA) и белки плаценты регулируют воспалительные реакции и вторжение трофобластов через межклеточную доставку в плацентарное микроокружение [63].

Клетки трофобласта экспрессируют большое количество иммунорегуляторных цитокинов, которые регулируют функции иммунных клеток матери. Внеклеточные везикулы оказывают иммуностимулирующее или иммуносупрессорное действие в зависимости от их происхождения и состава. Плацентарный Fas лиганд высвобождается из клеток синцитиотрофобласта через везикулы на границе фето-материнского барьера для обеспечения иммунопривелированного статуса. Везикулы, несущие FASLG и CD274, ингибируют сигналы активации Т-клеток, такие как сигналы от киназы JAK3, и обладают иммуномодулирующим действием. Помимо FASLG TNFSF10 также высвобождается из везикулы, что приводит к апоптозу Т-клеток и/или мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC). Кроме того, везикулы, несущие растворимые молекулы, связанные с цепью MHC класса I (MIC) и UL16-связывающие белки (ULBP), ингибируют KLRK1-зависимую (лектинподобный рецептор K1 киллерных клеток)-

цитотоксичность мононуклеарных клеток и вызывают у плода ускользание от иммунной системы на ранних сроках беременности [9].

Чрезмерные провоспалительные эффекты в плаценте связаны с возникновением расстройств беременности, которые характеризуются системным воспалением (преэклампсия и преждевременные роды). Макрофаги в децидуальной оболочке матери регулируют воспалительный ответ секретирова различные цитокины и хемокины. Фибронектин переносится в макрофаги через везикулы, полученные из клеток трофобласта для стимулирования производства интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Везикулы, полученные из трофобластов, увеличивают миграцию моноцитов, создавая тем самым воспалительное окружение за счет производства IL-1 $\beta$ , IL-6, SERPINE1, колониестимулирующего фактора 2 (CSF2) [44].

В течение первого триместра беременности везикулы плацентарного происхождения вызывают васкуляризацию и ангиогенез через механизм чувствительности к кислороду в условиях гипоксии. Протеомный анализ предполагает, что везикулы трофобластов вызывают активацию матриксных металлопротеиназ и MAPK-активированных путей передачи сигналов. Кроме того, везикулы трофобластов, содержащие эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) способствуют прогнозированию низкой биологической активности оксида азота (NO) у пациентов с преэклампсией [63].

Чтобы удовлетворить повышенные метаболические потребности матери и плода и обеспечить адекватное снабжение растущего плода питательными веществами и кислородом, на ранней стадии беременности требуется достаточное ремоделирование спиральной артерии и физиологическая адаптация сердечно-сосудистой системы. Миграция гладкомышечных клеток сосудов – важный процесс ремоделирования спиральной артерии матки человека, который способствует успешной беременности. Экзосомы, выделенные из клеточных линий вневорсинчатого трофобласта (линии JEG-3 и HTR-8/SVneo), способны стимулировать миграцию гладкомышечных клеток сосудов. Миграция эндотелиальных клеток у беременных женщин *in vitro* может стимулироваться циркулирующими экзосомами. Биоактивность экзосом является максимальной в первом триместре и постепенно снижается с увеличением гестационного возраста [66].

#### Децидуальные натуральные киллеры

Децидуальные естественные клетки-киллеры, наиболее распространенные иммунные клетки на границе раздела матери и плода в первом триместре беременности. Эти клетки экспрессируют высокий уровень цитолитических эффекторов – перфорин, гранзимы и гранулизин. Однако они

не убивают мишени классических NK-клеток, а также мишени периферических NK-клеток [7].

Децидуальные естественные NK-клетки составляют 70-90% лейкоцитов матки и являются наиболее обильной популяцией материнских лейкоцитов в течение первого триместра беременности у человека [24]. Во время беременности человека децидуальные NK-клетки тесно взаимодействуют с клетками трофобласта и секретируют цитокины, которые способствуют росту, опосредуют дифференцировку, инвазию трофобластов и ремоделирование спиральной артерии [12] (табл. 1).

NK-клетки классифицируются как клетки с фенотипом  $CD56^{dim}CD16^{+}$  и  $CD56^{bright}CD16^{-}$ .  $CD56^{dim}CD16^{+}$  NK-клетки являются главной популяцией периферической крови, в то время как в эндометрии присутствуют преимущественно  $CD56^{bright}CD16^{-}$  NK-клетки, составляя около 20% лимфоцитов в пролиферативной фазе, до 40-50% в секреторной фазе и достигают максимума (70-80%) в децидуальной оболочке человека на ранних сроках беременности. NK-клетки матки могут происходить из нескольких источников: это могут быть клетки, дифференцировавшиеся из NK периферической крови, из незрелых предшественников в матке или непосредственно из гематопоэтических  $CD34^{+}$  предшественников [39]. Для миграции децидуальных NK к фето-плацентарному барьеру необходимо взаимодействие  $CXCL12/CXCR4$  [57]. NK-клетки также могут подавлять воспалительные Т-хелперные клетки 17-го типа [20], стимулируют регуляторные Т-клетки и образование моноцитов, продуцирующих индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO), индуцируют апоптоз эффекторных Т-клеток [41].

Нормальная физиологическая функция клеток децидуальных NK-клеток гарантирует нормальную беременность, тогда как снижение функции клеток приводит к прерыванию беременности [22] (табл. 2). Во время беременности в первом триместре децидуальные NK-клетки обычно обнаруживаются вблизи мигрирующих интерстициальных трофобластов, а также рядом с реконструируемыми спиральными артериями. Такое характерное пространственно-временное распределение децидуальных NK-клеток говорит о том, что децидуальные NK-клетки участвуют в процессе ремоделирования спиральной артерии человека напрямую, разрушая артериальную мышечную оболочку, и косвенно, направляя инвазию интерстициальных трофобластов в спиральные артерии. Генетические исследования человека продемонстрировали, что комбинации киллерных иммуноглобулинов-подобных рецепторов (KIRs) на материнских децидуальных NK-клетках и молекулы HLA-C на трофобластах плода могут определять репродуктивный успех.

В частности, женщины, несущие два гаплотипа KIR A в сочетании с плодом, несущим отцовский гаплотип HLA-C2, несут самый высокий риск акушерских осложнений, связанных с дефектной плацентацией, таких как преэклампсия и ограничение роста плода [23, 50] (табл. 2).

Децидуальные NK-клетки регулируют инвазию трофобластов путем производства хемокинов IL-8 и IP-10, которые связываются с CXCR1 и CXCR3, которые экспрессируются инвазивными EVT соответственно. Децидуальные NK-клетки являются основным источником VEGF-C, Arg1, Arg2, и TGF- $\beta$ 1 в первом триместре для ремоделирования спиральной артерии. Кроме того, децидуальные NK-клетки могут продуцировать G-CSF, GM-CSF, M-CSF, TNF $\alpha$ , которые также участвуют в успешной беременности [64].

#### Эритроидные ядросодержащие клетки

Каким бы благоприятным ни было толерогенное состояние в утробе матери, существуют данные, что оно предрасполагает новорожденного к тяжелым инфекциям, особенно тем, которые вызваны внутриклеточными патогенами и нарушают иммунные ответы на вакцинацию в послеродовом периоде [55]. Таким образом, наблюдаемое различие в ответах неонатального врожденного иммунитета от тех, которые возникли в более позднем возрасте, и их уязвимость к инфекции могут вытекать из этого толерогенного состояния. Таким образом, толерантность плода может отличаться от других типов толерантности из-за наличия различных клеточных иммуносупрессоров, таких как эритроидные клетки-супрессоры у новорожденных. Эти клетки экспрессируют рецептор трансферрина (CD71) и маркер эритроидного происхождения (TER119) у мыши и  $CD71^{+}$  и  $CD235a^{+}$  у человека. Ранее была показана активная продукция цитокинов эритроидными клетками фетальной печени, а также их естественная супрессорная активность [1, 51, 52, 53]. Присутствие эритроидных ядросодержащих клеток с супрессорной активностью способствует восприимчивости новорожденных к инфекции, а ее постепенное снижение по мере прогрессирования постнатального развития проходит параллельно с постепенным уменьшением частоты  $CD71^{+}$  эритроидных клеток в селезенке [15, 17].

Периферическая кровь беременных женщин в третьем триместре обогащена эритроидными клетками  $CD71^{+}$ , в то время как они почти отсутствуют у небеременных женщин и здоровых взрослых лиц обоего пола (табл. 1). Плацентарные  $CD71^{+}$  эритроидные клетки обладают иммуносупрессивными свойствами и снижают пролиферативную способность как  $CD4^{+}$ , так и  $CD8^{+}$  Т-клеток при стимуляции анти-CD3/CD28 антителами *in vitro*. Кроме того, периферические  $CD71^{+}$  эритроидные клетки беремен-

ТАБЛИЦА 2. ОСНОВНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ

TABLE 2. MAIN CELLULAR MECHANISMS LEADING TO THE PATHOLOGY OF PREGNANCY

Патология беременности, причины Pathology of pregnancy, causes	Ссылки References
<b>Самопроизвольный аборт</b> Spontaneous abortion	
<b>Снижение количества и функциональной активности циркулирующих Трег-клеток, снижение уровня мРНК FoxP3 эндометрия</b> Decrease in the number and functional activity of circulating Treg cells, decrease in the level of endometrial FoxP3 mRNA	36
<b>Снижение частоты В-регуляторных клеток во время ранней беременности в децидуальной оболочке</b> Decreased frequency of B regulatory cells during early pregnancy in the decidua	6, 18, 29, 30
<b>Повышение доли Th17-клеток и содержание IL-23, индуцирующего Th17, повышение уровня RORC в периферической крови и децидуальной оболочке</b> An increase in the proportion of Th17 cells and the content of IL-23, which induces Th17, an increase in the level of RORC in the peripheral blood and decidua	21
<b>Снижение частоты миелоидных гранулоцитарных супрессоров в децидуальной оболочке и межворсинчатом пространстве</b> Decreased frequency of myeloid granulocytic suppressors in the decidua and intervillous space	34, 62
<b>Снижение функциональной активности децидуальных НК-клеток</b> Decreased functional activity of decidual NK cells	22
<b>Истощении CD71<sup>+</sup> эритроидных клеток, приводящее к инфекции и гипоксии в кровотоке плода</b> Depletion of CD71 <sup>+</sup> erythroid cells leading to infection and hypoxia in the fetal circulation	16
<b>Преэклампсия и эклампсия</b> Preeclampsia and eclampsia	
<b>Системное воспаление</b> Systemic inflammation	44
<b>Повышение концентрация внеклеточной плодной ДНК или количества плодных клеток в материнской крови</b> Increasing the concentration of extracellular fetal DNA or the number of fetal cells in maternal blood	26, 28
<b>Повышение количества эритробластов в пуповинной крови в связи с гипоксией плода</b> Increase in the number of erythroblasts in cord blood due to fetal hypoxia	40
<b>Снижение репарации ДНК, конвергентное удлинение, убиквитинирование белков, перенос везикул, а также нарушение регуляции клеточного цикла эритробластов</b> Decreased DNA repair, convergent elongation, protein ubiquitination, vesicle transport, and erythroblast cell cycle dysregulation	40
<b>Низкая экспрессия HLA-G на клетках трофобласта</b> Low expression of HLA-G on trophoblast cells	4, 19
<b>Нарушение смещения иммунитета к цитокинам II типа в децидуальной оболочке</b> Impaired bias of immunity to type II cytokines in the decidua	48
<b>Дефектная плацентация</b> Defective placentation	
<b>Сочетание гаплотипа KIR A децидуальных НК-клеток матери с гаплотипом HLA-C2 на трофобластах плода</b> Combination of KIR A haplotype of maternal decidual NK cells with HLA-C2 haplotype on fetal trophoblasts	23, 50
<b>Преждевременные роды</b> Preterm birth	
<b>Накопление активированных эффекторных клеток памяти и активированные материнские Т-клетки, экспрессирующих гранзим В и перфорин в децидуальной оболочке</b> Accumulation of activated effector memory cells and activated maternal T cells expressing granzyme B and perforin in the decidua	8

ных дозозависимо подавляют продукцию TNF $\alpha$  CD14<sup>+</sup> клетками при стимуляции антигенами *L. monocytogenes*.

Неонатальные CD71<sup>+</sup> эритроидные клетки человека, индуцированные беременностью, CD71<sup>+</sup> эритроидные клетки селезенки или плаценты при аллогенной беременности у мышей экспрессируют аргиназу-2, которая необходима для истощения L-аргинина местного микроокружения и подавления продукции TNF $\alpha$ , что и обеспечивает их иммунодепрессивные свойства. CD71<sup>+</sup> эритроидные клетки из тканей плаценты экспрессируют более высокие уровни этого фермента по сравнению с CD71<sup>+</sup> эритроидными клетками селезенки, при этом CD71<sup>+</sup> эритроидные клетки, полученные при сингенной беременности, не экспрессируют значительные уровни аргиназы-2. Индуцированные беременностью CD71<sup>+</sup> эритроидные клетки, полученные из селезенки или плаценты аллогенных мышей, коэкспрессируют PDL-1 и PDL-2, однако неонатальные эритроидные клетки CD71<sup>+</sup> не экспрессируют ни один из этих лигандов. CD71<sup>+</sup> эритроидные клетки из плаценты человека, экспрессируют высокий уровень PDL-1, но не PDL-2. Эти наблюдения позволяют предположить, что существуют различия в фенотипической характеристике CD71<sup>+</sup> эритроидных клеток в зависимости от их наличия в разных анатомических отделах. Благодаря экспрессии PDL-1 / PDL-2 на CD71<sup>+</sup> эритроидных клетках, разумно предположить, что путь PDL-1 / PDL-2 может работать в функциональной иммуномодулирующей сети для продвижения иммуносупрессии на границе раздела матки и плода, в то время как блокада этого пути (например, при истощении CD71<sup>+</sup> эритроидных клеток) может привести к воспалительной реакции, которая способствует потере плода. Популяция эритроидных клеток локализуется преимущественно в области фетоматеринского барьера. Возможно, что экспансия эритроидных клеток происходит не только под действием аллоантигена, но и при гормональной модуляции иммунной системы, например под действием эритропоэтина и его рецепторов [9]. Для поддержания беременности необходимо задействовать множество механизмов адаптации всего тела, в том числе ускоренный эритропоэз. У беременных мышей происходит значительное увеличение клеточности и веса селезенки прежде всего за счет 40-кратного увеличения количества клеток эритроидного происхождения TER-119<sup>+</sup>, которое достигается путем усиленной пролиферации и снижения апоптоза (за счет сниженной экспрессии рецептора смерти Fas и его лиганда FasL) начиная с ранних сроков беременности. Клетки TER-119<sup>+</sup>, выделенные на 12-й день беременности, имели повышенный уровень мРНК рецептора эритропоэтина. На поздних сроках бе-

реженности вес селезенки и доля TER-119<sup>+</sup> снижается, но сохраняется пролиферативная активность и сниженный уровень апоптоза [45].

Большинство эритроидных клеток периферической крови беременных женщин имеют материнское происхождение, однако до 30% таких клеток являются эритробластами плода [28]. Причиной появления таких клеток в циркуляции является постоянный двунаправленный трафик клеток матери и плода. Повышенная концентрация внеклеточной плодной ДНК или количества плодных клеток в материнской крови (микрохимеризм плода) связаны с такими осложнениями беременности как преждевременные роды, преэклампсия, нарушение внутриутробного развития. Анализ специфической мРНК циркулирующих в материнском кровотоке эритроидных клеток указывает на активированное состояние на протяжении всей беременности [26].

Прямой контакт эритробластов плода и нестимулированных материнских РВМС индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , но снижает продукцию TGF- $\beta$  [41]. Эритробласты пуповинной крови более эффективно подавляют воспалительную реакцию стимулированной периферической крови взрослых, чем моноциты пуповинной крови, что предполагает, что эритробласты плода могут подавлять иммунный ответ матери, особенно активацию ее иммунных клеток, на предотвращение воспаления и развития вредного иммунного ответа против плода. В пуповинной крови человека эритробласты наиболее многочисленны у новорожденных, рожденных женщинами, которым было выполнено преждевременное кесарево сечение [27]. Предполагается, что у человека увеличение количества эритробластов у недоношенных новорожденных может быть ответом на медиаторы воспаления, продуцируемые внутриутробно. Более того, изменения иммунорегуляторного потенциала эритробластов могут способствовать усилению иммунной реактивности против плода, что приводит к преждевременным родам. Пуповинная кровь новорожденного, рожденного путем кесарева сечения, имела более низкую частоту эритроидных клеток, другой иммунорегуляторный фенотип и более провоспалительную среду, чем у рожденных через естественные родовые пути [16].

При таком опасном жизнеугрожающем состоянии как преэклампсия часто наблюдается повышение количества эритробластов в пуповинной крови, что связывают с повышенным эритропоэзом, вызванным гипоксией и повышенным уровнем эритропоэтина плода. Однако помимо вызванного гипоксией эритропоэтин-зависимого усиленного эритропоэза плода существуют дополнительные механизмы, которые

могут влиять на созревание эритроидных клеток, лежащее в основе более высокого содержания эритробластов в пуповинной крови при преэклампсии (табл. 2). Анализ транскриптома для подтверждения механизмов, которые могут повлиять на созревание и энуклеацию эритроидов плода при преэклампсии, показал, что экспрессия некоторых генов, повышающих транскрипцию РНК и нескольких митохондриальных факторов, расположенных как на аутосомных, так и половых хромосомах различались между полами. Сравнение плодов мужского пола у пациенток с преэклампсией и нормальным давлением показало снижение репарации ДНК, конвергентное удлинение, убиквитинирование белков, перенос везикул, а также нарушение регуляции клеточного цикла. Наряду с этими изменениями, были повышены ингибиторы транскрипции РНК и несколько генов, важных для S-фазы и митоза в клеточном цикле. Фактор KLHDC8B, защищающий клетку против митотических ошибок и ядерных аномалий, также было повышен. Из-за отсутствия существенных различий в популяциях эритроидных клеток пуповинной крови у плодов мужского пола, рожденных в состоянии преэклампсии и при нормальном давлении, изменения в экспрессии генов нельзя объяснить повышенными поздними базофильными или полихроматофильными эритробластами, которые экспрессируют высокие уровни генов, связанных с митозом. Таким образом, наблюдаемые во время преэклампсии изменения могут быть связаны с нарушением регуляцией клеточного цикла через пути рапамицина (mTOR) и AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK) [40].

#### **Роль молекул главного комплекса гистосовместимости в поддержании беременности**

Главный комплекс гистосовместимости человека (МНС) представляет собой большое семейство генов, расположенное в хромосоме 6. Оно включает в себя классические HLA классов Ia и II (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP). Эти гены и молекулы хорошо известны своей важностью в презентации антигенов и для трансплантации органов, а также связью с рядом заболеваний, особенно аутоиммунных. Однако область МНС также включает так называемые неклассические HLA Ib: HLA-E, HLA-F и HLA-G. Клетки синцитиотрофобластов лишены молекул HLA I, и маловероятно, что Т-клеточные ответы направлены против них. Защиту от лизиса натуральными киллерами обеспечивает неклассические HLA молекулы класса Ib, HLA-E и HLA-G, которые высоко экспрессируются во вневорсинчатых клетках трофобласта, выстилающих плаценту, и, возможно, также клетками синцитиотрофобласта. Однако помимо экспрессии молекул HLA класса Ib, вневорсинчатые клетки трофобласта экспрессируют небольшое коли-

чество полиморфного HLA-C, который может служить источником аллоузнавания со стороны материнских иммунных клеток [10]. В отличие от классических молекул HLA I, основная роль HLA-G не презентация антигена, а скорее иммунная регуляция через рецепторы ILT2, ILT4 и KIR2DL4. В отличие от HLA-G, HLA-E участвуют в презентации антигена рестриктированному подмножеству Т-клеток, и, кроме того, действуют как лиганды для NK-специфичных лектиновых рецепторов CD94/NKG2, которые регулируют активность этих клеток. В плаценте лиганды для HLA-E ограничены лидерными пептидами из HLA-G и HLA-C, частично из-за его гидрофобных свойств, которые ограничивают выбор пептидов, которые он может связывать [11, 46].

Растворимый HLA-G в материнском кровотоке преимущественно вырабатывается и выделяется клетками трофобласта во время беременности, но некоторое количество sHLA-G, возможно, продуцируется регуляторными Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками, такими как моноциты и дендритные клетки (ДК) полученные из них. HLA-G обнаруживают и в других тканях и биологических жидкостях: созревший комплекс кумулюс – ооцит, тимус, фолликулярная жидкость и семенная плазма, и особенно. Еще большее содержание HLA-G обнаруживается в иммунопривелигированных органах, таких как глаза, головной мозг, яички, эпидидимис и предстательная железа. Также HLA-G секретируется эритробластами, при этом повышенный эритробластоз плода выявляется у женщин у которых впоследствии развивается преэклампсия (табл. 2). Для беременности характерно повышение уровня циркулирующего HLA-G. Прямая связь между снижением экспрессии HLA-G и развитием преэклампсии была показана с помощью *in situ* гибридизации, иммуногистохимии на замороженных срезах и анализов РНК [25]. Циркулирующие уровни sHLA-G снижаются при преэклампсии, а в некоторых случаях это наблюдается как раннее событие беременности для женщин с последующим развитием преэклампсии по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью [2, 65]. Во время имплантации эмбрионов количество транскриптов HLA-G увеличивается, в основном за счет изоформ HLA-G3 и HLA-G4, изоформа HLA-G1, являются наиболее экспрессируемой изоформой в трофобласте. Концентрация HLA-G1 и HLA-G5 увеличивается в два или пять раз у беременных женщин, что способствует модуляции материнских цитокинов с повышением уровня противовоспалительных цитокинов, таких как IL-3, IL-4 и IL-10. На третьем месяце беременности наблюдается максимальная экспрессия растворимых изоформ HLA-G в периферической крови. Неопределяемые уровни HLA-G в течение первых недель беременности предпо-

лагают осложненную беременность [4]. HLA-G5 косвенно регулирует инвазию трофобластов, связываясь с децидуальными лейкоцитами и индуцируя продукцию цитокинов, и, как следствие, положительно влияет на плаценту. Рекомбинантный HLA-G5 (гHLA-G5) стимулирует инвазию трофобластов при связывании с KIR2DL4 и ILT2, что приводит к активации пути ERK посредством фосфорилирования ERK. Соответственно, инвазия трофобластов была обращена с помощью блокирующих антител к ILT2 и KIR2DL4, а недостаточная инвазия трофобластов является характеристикой преэклампсии [19].

В лимфоидном компартменте CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-клетки, экспрессирующие HLA-G, демонстрируют сниженную пролиферацию в ответ на аллогенные и поликлональные стимулы. CD4<sup>+</sup>HLA-G<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>T-регуляторные клетки подавляют пролиферацию T-клеток посредством экспрессии мембраносвязанного HLA-G1 и секреция IL-10 и sHLA-G5 в обратимом, независимом от клеточного контакта и зависимым от клеточного контакта способом. CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-клетки также могут приобретать аналогичный HLAG1<sup>+</sup> фенотип *in vitro* через трогоценитоз, что означает захват фрагментов мембраны из другой клетки. Покоящиеся и активированные CD25<sup>+</sup>T-клетки, которые приобретают экспрессию HLA-G1 путем трогоценитоза, функционально отличаются от HLA-G<sup>+</sup> тимических T-регуляторных клеток и не секретируют sHLA-G5 и IL-10. Частота CD4<sup>+</sup>HLA-G<sup>+</sup>T-регуляторных клеток увеличивается в периферической крови на всем протяжении беременности по сравнению с небеременной контрольной группой [36].

Индукцированная HLA-G иммунная толерантность возникает посредством специфического клеточно-биологического процесса — трогоценитоза, который состоит из переноса мембранного белка между клетками. Транс-эндоцитоз, клеточный биологический процесс, связанный с трогоценитозом, позволяет иммунным клеткам приобретать белки, продуцируемые другими клетками посредством эндоцитоза. Однако, в отличие от транс-эндоцитоза CD80 и CD86, где экспрессия CTLA-4 на клетке-реципиенте, необходима и достаточна для захвата его костимулирующих лигандов из взаимодействующей клетки, существование и идентичность рецептора для HLA-G-тропоцитоза остаются неуловимыми. Таким образом, возможно, что HLA-G тропоцитоз не зависит от рецептора и придает клеткам-реципиентам временный иммуносупрессивный фенотип. HLA-G-тропоцитоз между первичным человеческими клетками экстраворсинчатого трофобласта и децидуальными NK-клетками играет роль в балансировании иммунной толерантности и противовирусного иммунитета на

границе раздела матери и плода. Можно предположить, что HLA-G-тропоцитоз позволяет пролонгировать KIR2DL4-опосредованную передачу сигналов в децидуальные NK-клетки, что приводит к секреции цитокинов и других малых белков, играющих важную роль в развитии плаценты и плода, а также в установлении иммунной толерантности. Трогоценитоз может вносить вклад в широко распространенное HLA-G-опосредованное иммунное ингибирование на границе раздела матери и плода с участием децидуальных иммунных клеток, отличных от децидуальных NK-клеток [4].

## Заключение

Таким образом, показано, что поддержание беременности зависит от нормального формирования плаценты после инвазии трофобласта в эндометрий и ремоделирования сосудов. На ранних сроках беременности необходимо точно регулировать иммунную толерантность, воспалительную реакцию и адаптацию к гипоксии в микросреде плаценты с помощью регуляторных подтипов T- и B-клеток, миелоидных супрессоров, децидуальных NK-клеток, эритробластов, транспорта везикул как средства межклеточной коммуникации про- или противовоспалительных цитокинов, экспрессии неклассических вариантов HLA-G, которые способствуют созданию противовоспалительного окружения и создания толерантности к антигенам полуаллогенного плода. Различные типы клеток, такие как трофобласты, эндотелиальные клетки, иммунные клетки, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и адипоциты, вызывают нормальное развитие плаценты через межклеточные взаимодействия через растворимые факторы (табл. 1). Восстановление провоспалительного состояния с помощью активированных T-клеток приводит к изгнанию плода и завершению беременности. В процессе беременности происходит взаимодействие большого количества клеток, в результате чего иммунная система меняет свою направленность, обеспечивая оптимальную стратегию выживания плода, но предотвращая жизнеугрожающие состояния для организма матери (табл. 2). Динамически изменяющиеся свойства клеток различных популяций своевременно позволяют удовлетворить возникающие при беременности запросы. Таким образом, понимание механизмов поддержания нормальной беременности позволит объяснить фундаментальные механизмы регуляции репродуктивного успеха и создать клинические обоснования для терапии опасных акушерских состояний и возможного использования иммунотерапии для профилактики патологии беременности.

## Список литературы / References

1. Цырлова И.Г., Чеглякова В.В., Козлов В.А. Иммунодепрессивный эффект популяций клеток с различной эритропоэтической активностью у зародышей и новорожденных мышей // Онтогенез, 1985. Т. 16, № 2. С. 143-148. [Tsyrova I.G., Cheglyakova V.V., Kozlov V.A. Immunosuppressive effect of cell populations with different erythropoietic activity in embryos and newborn mice. *Ontogenez = Ontogenesis*, 1985, Vol. 16, no. 2, pp. 143-148. (In Russ.)]
2. Al-Khunaizi N.R., Tabbara K.S., Farid E.M. Is there a role for HLA-G in the induction of regulatory T cells during the maintenance of a healthy pregnancy? *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2020, Vol. 84, no. 2, e13259. doi: 10.1111/aji.13259.
3. Arck P.C., Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat. Med.*, 2013, Vol. 19, no. 5, pp. 548-556.
4. Arnaiz-Villena A., Juarez I., Suarez-Trujillo F., López-Nares A., Vaquero C., Palacio-Gruber J., Martin-Villa J.M. HLA-G: Function, polymorphisms and pathology. *Int. J. Immunogenet.*, 2021, Vol. 48, no. 2, pp. 172-192.
5. Benner M., Feyaerts D., García C.C., Inci N., López S.C., Fasse E., Shadmanfar W., van der Heijden O.W.H., Gorris M.A.J., Joosten I., Ferwerda G., van der Molen R.G. Clusters of tolerogenic B cells feature in the dynamic immunological landscape of the pregnant uterus. *Cell Rep.*, 2020, Vol. 32, no. 13, 108204. doi: 10.1016/j.celrep.2020.
6. Chekol Abebe E., Asmamaw Dejenie T., Mengie Ayele T., Dagne Baye N., Agegnehu Teshome A., Tilahun Muche Z. The role of regulatory B cells in health and diseases: a systemic review. *J. Inflamm. Res.*, 2021, Vol. 14, pp. 75-84.
7. Crespo Á.C., Mulik S., Dotiwala F., Ansara J.A., Sen Santara S., Ingersoll K., Ovies C., Junqueira C., Tilburgs T., Strominger J.L., Lieberman J. Decidual NK cells transfer granulysin to selectively kill bacteria in trophoblasts. *Cell*, 2020, Vol. 182, no. 5, pp. 1125-1139.e18.
8. D'Addio F., Riella L.V., Mfarrej B.G., Chabtini L., Adams L.T., Yeung M., Yagita H., Azuma M., Sayegh M.H., Guleria I. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 9, pp. 4530-4541.
9. Das M., Kale V. Extracellular vesicles: Mediators of embryo-maternal crosstalk during pregnancy and a new weapon to fight against infertility. *Eur. J. Cell Biol.*, 2020, Vol. 99, no. 8, 151125. doi: 10.1016/j.ejcb.2020.151125.
10. Delyea C., Bozorgmehr N., Koleva P., Dunsmore G., Shahbaz S., Huang V., Elahi S. CD71<sup>+</sup> erythroid suppressor cells promote fetomaternal tolerance through Arginase-2 and PDL-1. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 200, no. 12, pp. 4044-4058.
11. Djuricic S., Hviid T.V. HLA Class Ib molecules and immune cells in pregnancy and preeclampsia. *Front Immunol.*, 2014, Vol. 5, 652. doi: 10.3389/fimmu.2014.00652.
12. Dosiou C., Giudice L.C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr. Rev.*, 2005, Vol. 26, no. 1, pp. 44-62.
13. Douglas A.J. Mother-offspring dialogue in early pregnancy: impact of adverse environment on pregnancy maintenance and neurobiology. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.*, 2011, Vol. 35, no. 5, pp. 1167-1177.
14. Dumitru C.A., Moses K., Trellakis S., Lang S., Brandau S. Neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: immunophenotyping, cell biology and clinical relevance in human oncology. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2012, Vol. 61, no. 8, pp. 1155-1167.
15. Dunsmore G., Bozorgmehr N., Delyea C., Koleva P., Namdar A., Elahi S. Erythroid suppressor cells compromise neonatal immune response against bordetella pertussis. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 199, no. 6, pp. 2081-2095.
16. Dunsmore G., Koleva P., Sutton R.T., Ambrosio L., Huang V., Elahi S. Mode of delivery by an ulcerative colitis mother in a case of twins: Immunological differences in cord blood and placenta. *World J. Gastroenterol.*, 2018, Vol. 24, no. 42, pp. 4787-4797.
17. Elahi S., Ertelt J.M., Kinder J.M., Jiang T.T., Zhang X., Xin L., Chaturvedi V., Strong B.S., Qualls J.E., Steinbrecher K.A., Kalfa T.A., Shaaban A.F., Way S.S. Immunosuppressive CD71<sup>+</sup> erythroid cells compromise neonatal host defence against infection. *Nature*, 2013, Vol. 504, no. 7478, pp. 158-162.
18. Esteve-Solé A., Luo Y., Vlaga A., Deyà-Martínez Á., Yagüe J., Plaza-Martín A.M., Juan M., Alsina L. B regulatory cells: players in pregnancy and early life. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 7, 2099. doi: 10.3390/ijms19072099.
19. Ferreira L.M.R., Meissner T.B., Tilburgs T., Strominger J.L. HLA-G: At the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends Immunol.*, 2017, Vol. 38, no. 4, pp. 272-286.
20. Fu B., Li X., Sun R., Tong X., Ling B., Tian Z., Wei H. Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2013, Vol. 110, no. 3, pp. E231-40.
21. Fu B., Tian Z., Wei H. TH17 cells in human recurrent pregnancy loss and pre-eclampsia. *Cell Mol Immunol.*, 2014, Vol. 11, no. 6, pp. 564-570.
22. Fu B., Wei H. Decidual natural killer cells and the immune microenvironment at the maternal-fetal interface. *Sci China Life Sci.*, 2016, Vol. 59, no. 12, pp. 1224-1231.
23. Fu B., Zhou Y., Ni X., Tong X., Xu X., Dong Z., Sun R., Tian Z., Wei H. Natural killer cells promote fetal development through the secretion of growth-promoting factors. *Immunity*, 2017, Vol. 47, no. 6, pp. 1100-1113.e6.



24. Fukui A., Funamizu A., Yokota M., Yamada K., Nakamura R., Fukuhara R., Kimura H., Mizunuma H. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia. *J. Reprod. Immunol.*, 2011, Vol. 90, no. 1, pp. 105-110.
25. Goldman-Wohl D.S., Ariel I., Greenfield C., Hochner-Celnikier D., Cross J., Fisher S., Yagel S. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol. Hum. Reprod.*, 2000, Vol. 6, no. 1, pp. 88-95.
26. Gomez-Lopez N., Romero R., Hassan S.S., Bhatti G., Berry S.M., Kusanovic J.P., Pacora P., Tarca A.L. The cellular transcriptome in the maternal circulation during normal pregnancy: A longitudinal study. *Front Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2863. doi: 10.3389/fimmu.2019.02863.
27. Gomez-Lopez N., Romero R., Xu Y., Miller D., Unkel R., MacKenzie T.C., Frascoli M., Hassan S.S. Umbilical cord CD71<sup>+</sup> erythroid cells are reduced in neonates born to women in spontaneous preterm labor. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2016, Vol. 76, no. 4, pp. 280-284.
28. Grzywa T.M., Nowis D., Golab J. The role of CD71<sup>+</sup> erythroid cells in the regulation of the immune response. *Pharmacol Ther.*, 2021, Vol. 228, 107927. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107927.
29. Guzman-Genuino R.M., Diener K.R. Regulatory B cells in pregnancy: lessons from autoimmunity, graft tolerance, and cancer. *Front Immunol.*, 2017, Vol. 8, 172. doi: 10.3389/fimmu.2017.00172.
30. Guzman-Genuino R.M., Hayball J.D., Diener K.R. Regulatory B cells: dark horse in pregnancy immunotherapy? *J. Mol. Biol.*, 2021, Vol. 433, no. 1, 166596. doi: 10.1016/j.jmb.2020.07.008.
31. Huang B., Faucette A.N., Pawlitz M.D., Pei B., Goyert J.W., Zhou J.Z., El-Hage N.G., Deng J., Lin J., Yao F., Dewar R.S. 3<sup>rd</sup>, Jassal J.S., Sandberg M.L., Dai J., Cols M., Shen C., Polin L.A., Nichols R.A., Jones T.B., Bluth M.H., Puder K.S., Gonik B., Nayak N.R., Puscheck E., Wei W.Z., Cerutti A., Colonna M., Chen K. Interleukin-33-induced expression of PIBF1 by decidual B cells protects against preterm labor. *Nat. Med.*, 2017, Vol. 23, no. 1, pp. 128-135.
32. Jørgensen N., Persson G., Hviid T.V.F. The tolerogenic function of regulatory T cells in pregnancy and cancer. *Front Immunol.*, 2019, Vol. 8, no. 10, 911. doi: 10.3389/fimmu.2019.00911.
33. Kang X., Zhang X., Liu Z., Xu H., Wang T., He L., Zhao A. Granulocytic myeloid-derived suppressor cells maintain fetomaternal tolerance by inducing Foxp3 expression in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T cells by activation of the TGF- $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway. *Mol. Hum. Reprod.*, 2016, Vol. 22, no. 7, pp. 499-511.
34. Köstlin N., Kugel H., Spring B., Leiber A., Marmé A., Henes M., Rieber N., Hartl D., Poets C.F., Gille C. Granulocytic myeloid derived suppressor cells expand in human pregnancy and modulate T-cell responses. *Eur. J. Immunol.*, 2014, Vol. 44, no. 9, pp. 2582-2591.
35. Köstlin-Gille N., Gille C. Myeloid-derived suppressor cells in pregnancy and the neonatal period. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 584712. doi: 10.3389/fimmu.2020.584712.
36. Krop J., Heidt S., Claas F.H.J., Eikmans M. Regulatory T cells in pregnancy: it is not all about FoxP3. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1182. doi: 10.3389/fimmu.2020.01182.
37. La Rocca C., Carbone F., Longobardi S., Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol. Lett.*, 2014, Vol. 162, no. 1, Pt A, pp. 41-48.
38. LeBien T.W., Tedder T.F. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, 2008, Vol. 112, no. 5, pp. 1570-1580.
39. Liu S., Diao L., Huang C., Li Y., Zeng Y., Kwak-Kim J.Y.H. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 124, pp. 44-53.
40. Masoumi Z., Maes G.E., Herten K., Cortés-Calabuig Á., Alattar A.G., Hanson E., Erlandsson L., Mezey E., Magnusson M., Vermeesch J.R., Familiarì M., Hansson S.R. Preeclampsia is associated with sex-specific transcriptional and proteomic changes in fetal erythroid cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 8, 2038. doi: 10.3390/ijms20082038.
41. Miller D., Romero R., Unkel R., Xu Y., Vadillo-Ortega F., Hassan S.S., Gomez-Lopez N. CD71<sup>+</sup> erythroid cells from neonates born to women with preterm labor regulate cytokine and cellular responses. *J. Leukoc. Biol.*, 2018, Vol. 103, no. 4, pp. 761-775.
42. Mjösberg J., Berg G., Jenmalm M.C., Ernerudh J. FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy decidua. *Biol. Reprod.*, 2010, Vol. 82, no. 4, pp. 698-705.
43. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2010, Vol. 63, no. 6, pp. 425-433.
44. Nair S., Salomon C. Extracellular vesicles and their immunomodulatory functions in pregnancy. *Semin. Immunopathol.*, 2018, Vol. 40, no. 5, pp. 425-437.
45. Norton M.T., Fortner K.A., Bizargity P., Bonney E.A. Pregnancy alters the proliferation and apoptosis of mouse splenic erythroid lineage cells and leukocytes. *Biol. Reprod.*, 2009, Vol. 81, no. 3, pp. 457-464.
46. Persson G., Jørgensen N., Nilsson L.L., Andersen L.H.J., Hviid T.V.F. A role for both HLA-F and HLA-G in reproduction and during pregnancy? *Hum. Immunol.*, 2020, Vol. 81, no. 4, pp. 127-133.
47. Robertson S.A., Care A.S., Moldenhauer L.M. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *J. Clin. Invest.*, 2018, Vol. 128, no. 10, pp. 4224-4235.
48. Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2010, Vol. 63, no. 6, pp. 601-610.
49. Salvany-Celades M., van der Zwan A., Benner M., Setrajic-Dragos V., Bougleux Gomes H.A., Iyer V., Norwitz E.R., Strominger J.L., Tilburgs T. Three types of functional regulatory T cells control T cell responses at the human maternal-fetal interface. *Cell Rep.*, 2019, Vol. 27, no. 9, pp. 2537-2547.e5.

50. Sato Y. Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2020, Vol. 503, 110699. doi: 10.1016/j.mce.2019.110699.
51. Seledtsov V.I., Seledtsova G.V., Samarin D.M., Taraban V.Y., Sennikov S.V., Kozlov V.A. Characterization of erythroid cell-derived natural suppressor activity. *Immunobiology*, 1998, Vol. 198, no. 4, pp. 361-374.
52. Sennikov S.V., Krysov S.V., Injelevskaya T.V., Silkov A.N., Kozlov V.A. Production of cytokines by immature erythroid cells derived from human embryonic liver. *Eur. Cytokine Netw.*, 2001, Vol. 12, no. 2, pp. 274-279.
53. Sennikov S.V., Krysov S.V., Silkov A.N., Injelevskaya T.V., Kozlov V.A. Production of IL-10, TNF-alpha, IFN-gamma, TGF-beta1 by different populations of erythroid cells derived from human embryonic liver. *Cytokine*, 2002, Vol. 17, no. 4, pp. 221-225.
54. Shigeta N., Kumasawa K., Tanaka A., Badger Wing J., Nakamura H., Sakaguchi S., Kimura T. Dynamics of effector and naïve Regulatory T cells throughout pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2020, Vol. 140, 103135. doi: 10.1016/j.jri.2020.103135.
55. Siegrist C.A. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine*, 2001, Vol. 19, no. 25-26, pp. 3331-3346.
56. Slawek A., Lorek D., Kedzierska A.E., Chelmonska-Soyta A. Regulatory B cells with IL-35 and IL-10 expression in a normal and abortion-prone murine pregnancy model. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2020, Vol. 83, no. 3, e13217. doi: 10.1111/aji.13217.
57. Tao Y., Li Y.H., Piao H.L., Zhou W.J., Zhang D., Fu Q., Wang S.C., Li D.J., Du M.R. CD56(bright)CD25<sup>+</sup> NK cells are preferentially recruited to the maternal/fetal interface in early human pregnancy. *Cell. Mol. Immunol.*, 2015, Vol. 12, no. 1, pp. 77-86.
58. Trowsdale J., Betz A.G. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat. Immunol.*, 2006, Vol. 7, no. 3, pp. 241-246.
59. Tsuda S., Nakashima A., Shima T., Saito S. New paradigm in the role of regulatory T cells during pregnancy. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 573. doi: 10.3389/fimmu.2019.00573.
60. Vacca P., Cantoni C., Vitale M., Prato C., Canegallo F., Fenoglio D., Ragni N., Moretta L., Mingari M.C. Crosstalk between decidual NK and CD14<sup>+</sup> myelomonocytic cells results in induction of Tregs and immunosuppression. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2010, Vol. 107, no. 26, pp. 11918-11923. doi: 10.1073/pnas.1001749107.
61. Wang W., Sung N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025.
62. Wang Y., Liu Y., Shu C., Wan J., Shan Y., Zhi X., Sun L., Yi H., Yang Y.G., He J. Inhibition of pregnancy-associated granulocytic myeloid-derived suppressor cell expansion and arginase-1 production in preeclampsia. *J. Reprod. Immunol.*, 2018, Vol. 127, pp. 48-54.
63. Yang C., Song G., Lim W. Effects of extracellular vesicles on placentation and pregnancy disorders. *Reproduction*, 2019, Vol. 158, no. 5, pp. R189-R196.
64. Yang F., Zheng Q., Jin L. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2317. doi: 10.3389/fimmu.2019.02317.
65. Yie S.M., Taylor R.N., Librach C. Low plasma HLA-G protein concentrations in early gestation indicate the development of preeclampsia later in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, Vol. 193, no. 1, pp. 204-208.
66. Zhang J., Li H., Fan B., Xu W., Zhang X. Extracellular vesicles in normal pregnancy and pregnancy-related diseases. *J. Cell Mol. Med.*, 2020, Vol. 24, no. 8, pp. 4377-4388.

---

**Авторы:**

**Шевченко Ю.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Назаров К.В.** — лаборант-исследователь, лаборатория молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Сенников С.В.** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

---

**Authors:**

**Shevchenko Yu.A.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Nazarov K.V.**, Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Sennikov S.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

---

Поступила 29.11.2021  
Принята к печати 04.01.2022

---

Received 29.11.2021  
Accepted 04.01.2022