Медицинская иммунология
2011, Т. 13, № 2-3, стр. 121-132
© 2011, СПб РО РААКИ

ТОЛЕРАНТНОСТЬ МАТЕРИ И ПЛОДА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНОГО КОНТИНУУМА И ПЛАСТИЧНОСТИ ИХ ИММУННЫХ СИСТЕМ (Посвящается памяти И.П. Ашмарина)

Харченко Е.П.

Учреждение Российской академии наук Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается толерантность иммунных систем матери и плода в аспекте общего регуляторного континуума, формирующегося во время беременности под влиянием растущего плода. Для объяснения толерантности вводится понятие пластичности иммунной системы, аналогичной нервной системе и реагирующей на девятимесячный континуум изменений, происходящих в плоде и в самом женском организме, последовательно адаптируя все его системы. Пластичность иммунной системы женского организма предполагается как одна из возможных причин коллизий зачатия и протекания беременности.

Ключевые слова: иммунная система, толерантность, беременность.

Kharchenko E.P.

MATERNAL-FETAL TOLERANCE AS A MANIFESTATION OF REGULATORY CONTINUUM AND PLASTICITY OF THEIR IMMUNE SYSTEMS (In memory of I.P. Ashmarin)

Abstract. Relations of immune tolerance between mother and fetus are considered in view of a common regulatory continuum which is formed under the influence of a growing fetus. To explain such an immune tolerance, a notion of immune system plasticity is introduced, as an analogue to the nervous system plasticity, which develops in response to a continuum of changes occurring in fetal and maternal organisms during the nine months of pregnancy. The immune system plasticity in females is supposed to be among possible factors causing collisions upon conception and in the course of pregnancy. ***(Med. Immunol., 2011, vol. 13, N 2-3, pp 121-132)***

Keywords: immune system, tolerance, pregnancy.

В отличие от других классов позвоночных млекопитающие характеризуются практически неизменным размером их генома, но удивительным анатомическим многообразием, которое объясняют широким варьированием их кариотипов [3]. Перетасовка кодирующих и некодирующих последовательностей генома в кариотипы с различным набором по числу и размерам хромосом с разной комбинацией в них генов обеспечивала в эволюции анатомо-функциональное их варьирование, изменяя и репродуктивную систему. У плацентарных млекопитающих живорождение характеризуется тем, что эмбрион имеет тесные связи с организмом матери и получает необходимые для своего развития вещества через плаценту. Поскольку развивающийся в матке эмбрион является полуаллогенным, то успешное воспроизведение потомства матерью возможно лишь

Адрес для переписки:
Харченко Евгений Петрович
198013, Санкт-Петербург, Московский пр., 20, кв. 55.
Тел.: (812) 552-70-31.
E-mail: kharchen@iephb.ru

при защищенности его от реакции ее иммунной системы (ИС) на отцовские антигены, то есть материнский организм должен проявлять иммунную толерантность, «даруя» эмбриону иммунную привилегию, под которой понимается ограждение его от повреждающих реакций ИС матери.

В аспекте существующей во всей эволюционной иерархии многоклеточных организмов реакции отторжения аллогенных клеток и автономности развития плода от материнского организма толерантность материнской ИС к плоду при беременности у млекопитающих предстает как иммунный парадокс. П. Медавар (P. Medavar) [26] был в числе первых исследователей, который попытался проанализировать проблему толерантности матери к плоду и объяснить ее иммунные механизмы на уровне знаний своего времени, сформировавшихся в прошлом столетии преимущественно под влиянием исследований механизмов защиты организма от инфекционных патогенов и экспериментов по приживлению трансплантатов. Сегодня наши представления как об ИС, так и о взаимоотношениях мать–плод намного усложнились, и, как справедливо замечено [7], объяснения Медавара иммунного парадокса беременности разобщенностью систем циркуляции матери и плода, иммунной незрелостью тканей плода и игнорированием материнской ИС антигенов плода не выдержали испытание временем. При гемохориальном типе плаценты, свойственном человеку, имеется тесный контакт плаценты с материнским кровообращением, клетки плода и матери взаимно проникают друг в друга, ткани плода экспрессируют оба класса МНС и антигенно зрелые, а материнская ИС не только распознает фетальные аллоантигены, но и активно реагирует на них. Оказалось, что и ИС плода не пассивна к проникающим в него материнским клеткам, формируя со своей стороны толерантность к ним [27], то есть ИС матери и плода обоюдно проявляют толерантность. Ее понимание нуждается в развитии новых концептуальных подходов.

Один из таких подходов может быть основан на концепции регуляторного континуума, рассмотренного впервые применительно к регуляторным пептидам И.П. Ашмариным (И.П. Ашмарин, Обухова М.Ф «Регуляторные пептиды, фукционально-непрерывная совокупность», «Биохимия», 1986, Т. 51, с. 531-545). Исходя из множественности и полифункциональности регуляторных пептидов, им было введено понятие о пептидном функциональном континууме, обеспечивающем огромное множество комплексов биоактивностей с формированием сложных регуляторных цепей и каскадов. Поскольку континуум регуляторных пептидов является частью общего регуляторного континуума организма, то в настоящей статье представляется целесообразным рассмотреть в глобальном аспекте проблемы иммунной толерантности матери и плода, привлекая для объяснения ее некоторые параллели в функциональной организации иммунной и нервной систем, взаимодействие которых было постоянным предметом научных интересов И.П. Ашмарина.

Пластичность нервной и иммунной систем

Концепция о роли ИС в узнавании «своего» и «несвоего», прослужившая долгое время в иммунологии как основополагающая, под давлением новых данных требует пересмотра, поскольку в реальности сосуществуют ситуации, когда «своего» ИС отвергает как «несвоего», а «несвоего» принимает за «своего». Функциональные связи ИС с органами в пределах своего организма не отличаются одинаковой «открытостью» – многие из них наделены иммунной привилегией, то есть доступ к ним клеток ИС и проявления ее реакций в них ограничен в различной степени. Возможность проявления ИС толерантности обнаружена и в искусственной ситуации – в приживлении донорских гетеротрансплантатов печени у реципиентов без индуцирования у них фармакологической иммуносупрессии [16]. ИС толерантна к опухолям, хроническим инфекциям и микрофлоре, заселяющей кишечник. Последнее, как и беременность, свидетельствует о том, что в онтогенезе функционирование ИС и границы его проявления тонко сбалансированы и не нарушают сложившееся эволюционно сосуществование в сложных организмах «своего» и «несвоего», побуждая определить физиологическую толерантность ИС как физиологическое состояние, при котором ИС не реагирует деструктивно против собственного организма и функционально необходимых для него чужеродных клеток и антигенного материала [5]. Толерантность ИС может возникать и может утрачиваться, она имеет физиологические и патологические проявления. Это подводит к необходимости введения понятия о пластичности ИС, аналогичного тому, как оно существует для нервной системы, и охватывающего все положительные (например, защитные реакции против инфекционных агентов, аутотолерантность или толерантность матери к плоду) и отрицательные (например, аутореактивность, гиперчувствительность, ареактив-

ность к опухолям или к инфекциям) ее проявления ИС. В качестве параллели здесь представляется уместным сначала кратко охарактеризовать пластичность нервной системы.

Структурно-функциональная организация мозга основана на сложной, многоуровневой коммуникационной сети, перерабатывающей поступающую информацию. Неисчислимое многообразие изменений внешней среды и в самом организме и ограниченные размеры генома клеток предполагают наличие у мозга механизмов, которые обеспечивают его динамичное адекватное реагирование на них. Эти механизмы, именуемые обычно пластичностью мозга, должны обеспечивать также реагирование и изменения мозга на повреждения его самого и периферической нервной сети. Пластичность мозга имеет множество аспектов, но чаще всего под нею подразумевается его способность изменяться под влиянием поступающих внешних и внутренних сигналов или обучения либо при его повреждении. Поскольку изменения мозга происходят при различных процессах жизнедеятельности, то следует признать, что пластичность мозга является его фундаментальным свойством, проявляющимся непрерывно на протяжении всей жизни организма. Пластичность мозга связана не только с восстановлением поврежденных функций, но и может вести к развитию патологических состояний, как, например, к психическим заболеваниям, упорным фантомным болям после ампутации конечности или к проявлению поведения, обычно подавляемого при неповрежденном мозге. Нельзя не согласиться, что при поражении мозга возникающие симптомы отражают не проявления его поврежденной области, а функцию всего мозга, а точнее пластические изменения в оставшейся функционирующей части мозга, в числе которых могут быть и те, которые блокируют восстановление функции. Поэтому в неврологии важнейшей проблемой в изучении пластичности мозга является ее регуляция и придание ей желаемой направленности [4].

Ныне ИС предстает не менее сложной, чем нервная система, по своей иерархической организации. За определение пластичности ИС можно принять то же, что и для пластичности мозга. Заметим, что пластичность мозга реализуется при малой изменчивости числа нейронов в нем на протяжении человеческой жизни. В ИС происходит непрерывное обновление клеточного состава, и ее клетки переносятся циркулирующими системами по всему организму, что характеризует ее как размытую систему с континуумом состояний дифференциаций и линий (популяций, клонов) клеток, в котором каждая клетка проявляет в данный момент ее жизненного цикла слегка уникальный паттерн характеристик, реализуемых ее геномом. Это принципиально отличает пластичность ИС от таковой нервной системы [33]. Динамичность и обновляемость клеточных популяций ИС и связанной с ними сети цитокинов избавляют организм от сыгравших свою роль клонов лимфоцитов, оставляя их клетки памяти и позволяя снова и снова возникать другим клонам. Возникают потому, что размеры генома ограничены, и для обеспечения динамичного реагирования клетками ИС на различные сигналы ими наследуется не само многообразие генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов, распознающих эти сигналы, а стохастический механизм формирования их многообразия из сравнительно небольшого числа их «заготовок» в непрерывно меняющемся репертуаре клонов лимфоцитов. Процесс специфического иммунного узнавания и последующий за ним ответ ИС связаны с коллективным взаимодействием разных клеток и не являются однозначными, завися от контекста той среды, в которой они протекают [33].

Пластичность иммунной системы при беременности

С возникновением у позвоночных системы адаптивного иммунитета, дополнившей систему врожденного иммунитета, сформировались ее центральные и периферические лимфоидные органы, обеспечивающие последовательно локальную, региональную и системную защиту. Иммунная толерантность к «своему» не задана генетически, но задан механизм ее возникновения, реализующийся уже в эмбриогенезе и не прекращающийся у взрослого. В каждом нарождающемся организме она возникает в результате «обучения» лимфоцитов в его центральных органах ИС. Из-за несовершенства центрального механизма толерантности часть аутореактивных Т-клеток организм проникает в циркуляцию. Для нейтрализации их активности ИС снабжена такими механизмами, как делеция, анергия, иммунное отклонение, редактирование рецепторов Т-клеток. Кроме того, в ИС действуют и другие способы самоограничения. Один из них проявляется селекцией в тимусе естественных регуляторных Т-клеток, являющихся подмножеством клеток, специализирующихся на блокировании активации и экспансии аутореактивных Т-клеток на периферии. Им помогают индуцируемые на периферии регуляторные Т-клетки. Поскольку плаценту пересе-

кают клетки и плода, и матери, то обе ИС «обучаются» не реагировать на клетки другого. Общим механизмом в формирующейся взаимной толерантности матери и плода оказалось вовлечение регуляторных Т-клеток [7, 27]. С завершением беременности состояние взаимной толерантности инволюционирует, свидетельствуя о пластичности ИС обеих сторон.

При беременности пластичность материнской ИС проявляется в ее реагировании на девятимесячный континуум изменений, происходящих в плоде и в самом женском организме, последовательно адаптируя все его системы. Как и имплантация бластоцисты, все стадии последующей плацентации (эрозия материнских тканей инвазивными синцитиотрофобластом, инвазия экстраворсинчатых трофобластов в материнскую соединительную ткань, а затем в стенки материнских спиральных артерий, поток материнской плазмы и затем крови в межворсинчатое пространство плаценты) являются чередой новых вызовов для материнской ИС, на которые она должна реагировать, не повреждая плод [23]. С 4-ой недели беременности вплоть до родов в циркуляцию матери депортируются трофобласты и их фрагменты, количество которых в третьем триместре составляет до нескольких грамм ежедневно [20]! Несомненно, первооткрывателями возможности индуцирования толерантности ИС супердозами антигена и его персистенцией являются не иммунологи: природа успешно и широко использует этот феномен пластичности ИС в эволюции на уровне млекопитающих при беременности. Медленно и верно используют его и злокачественные опухоли, нейтрализуя реактивность ИС организма против них.

Объяснение толерантности материнского организма к плоду и пластичности их ИС должно быть всеобъемлющим, охватывая ситуацию как с полуаллогенным, так и с аллогенным плодом. Вполне очевидно, что статус «иммунной парадоксальности» беременности подорван новыми достижениями в области репродукции, которые открыли возможность искусственного оплодотворения женщины тотально аллогенным эмбрионом, полученным *in vitro* из донорских ооцитов и спермы. Успешное вынашивание в значительном числе случаев вызванной им беременности не сопровождается иммунным конфликтом ни у матери, ни у плода, хотя сам процесс оплодотворения является физиологически неестественным и невозможным в дикой природе. Один из выводов, который можно извлечь из данных по «тотально аллогенной» репродукции, заключается в том, что потенциально материнская ИС при физиологической беременности полуаллогенным плодом формирует сходные механизмы толерантности, что и при беременности аллогенным плодом. Аналогично, ИС плода при попадании в него клеток чужеродной матери саморегулируется, формируя к ним толерантность. В обоих случаях триггером этих механизмов является возникший эмбрион, и степень его аллогенности не является определяющим фактором для индукции толерантности к нему женской ИС. Физиологически женская репродуктивная система изначально толерантна к инсеминации и последующей имплантации образовавшейся бластоцисты.

Пластичность ИС включает процессы различных уровней функционирования (молекулярный, клеточный, сетевой и системный) и временной протяженности, подчиняясь принципу экономии в рамках конкретных видовых особенностей плацентации. По характеру интерфейса эпителия хориона плода непосредственно с децидуализирующим эпителием матки принято выделять три типа плаценты: эпителио- (некоторые копытные, например, свинья), эндотелио- (хищники) и гемохориальный (приматы и человек, грызуны). В пределах каждого из этих типов плаценты отмечается варьирование их по дополнительными характеристикам, включающим структурные особенности плаценты, характер кровотока между матерью и плода и отношение массы плода к массе плаценты [38]. Чаще всего экспериментальной моделью человеческой беременности служат мыши, поскольку им, как и человеку, свойственен гемохориальный тип плаценты. Но мыши отличаются от человека наличием лабиринтной структуры плаценты, короткой длительностью гестации (23 дня), многоплодием и механизмами обеспечения иммунной привилегии плода. Эти различия служат, с одной стороны, примером решения в эволюции одной и той же проблемы разными способами и соответственно проявлением межвидовой пластичности репродуктивной системы и ИС, а с другой стороны, предостережением относительно экстраполяции результатов, полученных при изучении беременности животных, на человека [9]. В частности, у грызунов с коротким сроком гестации происходит делеция циркулирующих лимфоцитов, продуцирующих антитела против отцовских антигенов. У женщины на 20-ой недели гестации общая площадь поверхности трофобластов достигает 15 м^2 [37] и количество их дериватов, поступающих в циркуляцию материнского организма, по-видимому, исчисляется граммами. Активное

противостояние ее ИС таким изменениям посредством элиминации собственных реактивных клеток, как у грызунов, потребовало бы системных гомеостатических сдвигов не только в репертуаре лимфоцитов, но и в клетках врожденной ИС. Оптимальной реакцией, по-видимому, было бы формирование кросс-регуляторных взаимодействий между функционально различными клетками ИС, которые гасили бы экспансию и активность клонов клеток материнской ИС, реактивных к антигенам плода. Свидетельством развития именно такого сценария пластичности ИС материнского организма служит, например, участие регуляторных Т-клеток и дендритных клеток в обеспечении ее толерантности [7, 11, 24]. В случае плода также показано, что реакция его ИС на проникшие материнские клетки сдерживается формированием специфических регуляторных Т-клеток [27].

Признавая локальность иммунной привилегии и важность в ее обеспечении множества периферических механизмов иммунной толерантности как ее главную особенность, применительно к беременности трудно исключить участие в ней центральных механизмов толерантности. Можно предположить, что с установлением фетоплацентарного интерфейса и проникновением клеток и молекул матери и плода в циркуляцию друг друга для обеспечения взаимной толерантности подключаются и центральные механизмы ИС. Для позвоночных и особенно млекопитающих характерно возникновение и усложнение именно адаптивной ИС, и обрекать столь сложную всепроникающую систему на бездействие при воспроизведении потомства у млекопитающих по эволюционным меркам экономии было бы непозволительной роскошью. Природа никогда не переставала удивлять нас своими решениями, которые мы рассматривали как еретические в рамках превалировавших догм. В этой связи уместно напомнить, как поздно в умах иммунологов был переброшен мост между врожденным и адаптивным иммунитетом, как трудно обретали признание регуляторные Т-клетки и как поздно стало известно о беспорядочной экспрессии генов в медуллярных эпителиальных клетках тимуса, которая в совокупности с базальной экспрессией генов и других клеток тимуса обеспечивает репертуар тех белков, по которым происходит делеция Т-лимфоцитов. Существование последнего не было предусмотрено старой концепцией о распознавании «своего» и «несвоего», как и не было ею предусмотрено то, что центральные механизмы толерантности не охватывают все белки организма, то есть их несовершенство, корректируемое периферическими механизмами толерантности.

Возможно, что возникновение иммунной толерантности к плоду связано с дополнительным «обучением» лимфоцитов в тимусе матери, заселяющих его в процессе беременности клетками плода. Как установлено, клетки плода расселяются по многим органам матери, в том числе и в тимусе [28]. Не исключено, что одно из функциональных назначений экстраворсинчатых трофобластов плаценты заключается в их миграции в материнский организм для поддержания персистенции их антигенов в высоких дозах. Поскольку центральные механизмы толерантности не отличаются совершенством даже к аутоантигенам, то в дополнение к ним материнские Т-регуляторные клетки реализуют периферические механизмы толерантности к плоду. Привлекательность такого сценария иммунной привилегии состоит в том, что в ней толерантность к плоду рассматривается как последовательно развивающаяся системная реакция материнского организма, включающая и центральные, и периферические механизмы с использованием кросс-регуляции в контексте растущего эмбриона [5]. Подтверждением системных проявлений пластичности ИС матери служат хорошо известные клинические данные. К примеру, при гестации нередко происходит супрессия одних ее аутоиммунных синдромов (с большой вероятностью возобновляющихся после беременности) и обострением других [7]. Объяснение этих феноменов заключается в пластичности ИС, в происходящих при беременности сдвигах пропорций субпопуляций и клонов Т-лимфоцитов и цитокинов. С окончанием беременности происходит восстановление измененных соотношений существовавших клонов Т-лимфоцитов и цитокинов с реверсией аутоиммунных синдромов.

Возвращаясь к параллелям между пластичностью нервной и иммунной систем, нельзя не заметить, что в структурно-функциональной организации мозга можно выделить два аспекта. Один из них связан с генетической программой его развития, действующей в эмбриогенезе и завершающей свое проявление с половым созреванием. Другой аспект связан с процессами самоорганизации мозга в ответ на различные внешние и внутренние сигналы, способной влиять на программу развития и реализующейся через механизмы пластичности мозга. Функционирование ИС изначально основано на принципах самоорганизации, в результате уже в эмбриогенезе селектируется периферический динамичный репертуар Т-лимфоцитов, обедненный аутореак-

тивными клетками и толерантный лишь в этом периоде к проникающим материнским клеткам. С наступлением беременности ИС матери, проявляя пластичность, следует регуляторному континууму (РК), запускаемому программой развития плода и завершающемуся с прекращением кормления ребенка.

Регуляторный континуум

Беременность – это состояние женского организма, определяемое континуумом изменений в нем от момента оплодотворения и до родов, подготавливающих его и к кормлению плода после рождения. Технологии молекулярной биологии позволили установить необходимость участия тысяч генов для успешного протекания репродуктивного процесса. Еще более сложная картина этого процесса вырисовывается в связи с вовлечением в его регуляцию малых некодирующих РНК, участвующих в различных внутриклеточных процессах реализации генетической информации [25]. В развитии беременности невозможно выделить ключевую роль какой-то одной из систем: вовлечены все системы организма и регуляторные механизмы, и ИС – лишь один из участников развертывающейся во времени и в пространстве программы развития плода и изменений материнского организма, питающего и регулирующего его созревание, рождение и последующее кормление. В обеспечении толерантности материнской ИС к плоду практически ни один тип ее клеток или цитокинов не безучастен, и она формируется в контексте реакции всего организма на плацентацию плода.

На уровне млекопитающих с возникновением у них нового способа живорождения и вскармливания потомства связи между нервной, эндокринной, сосудистой, иммунной и репродуктивной системами особенно усложнились. Общий репертуар рецепторов как для цитокинов, так и для нейротрансмиттеров, нейропептидов, гормонов и других типов регуляторов формирует общий коммуникационный язык, составляющий континуум кросс-регуляторных влияний между этими системами. Функции надзора за инициацией и регуляцией реакций врожденного и адаптивного иммунитета не замкнуты пределами самой ИС и могут определяться также участием нервной и эндокринной системами [6]. При этом защита плода при беременности обеспечивается не только от материнской ИС, но и от других повреждающих плод факторов. Для нормального протекания беременности необходима адаптация материнской иммуноэндокринной системы. Она защищает плод от ма-

Рисунок 1. Схематичный фрагмент участников регуляторного континуума, формирующегося при беременности в материнском организме

теринских глюкокортикоидов, что проявляется через снижение активности оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник [12], ослабляет реакцию материнского организма на стрессоры [34], супрессирует фебрильную реакцию, индуцируемую при активации ИС на патогенные факторы [35]. С ее участием происходят изменения в системах циркуляции и дыхания и метаболизма. Поэтому толерантность материнской ИС к плоду следует рассматривать в аспекте общего РК, под которым можно понимать вырожденность и связность между собой развертывающихся во времени программ регуляторных механизмов отдельных систем организма и их взаимное изменение на протяжении беременности, родов и последующей лактации. Заметим, что связность регуляторных механизмов проявляется в том, что действие каждого из них не ограничивается влиянием только на одну систему. Вырожденность определяется как способность элементов, которые структурно различны, выполнять одну и ту же функцию либо определять одно и то же состояние. Особенность вырожденности заключается в том, что ее результатом может быть одна либо другая функция в зависимости от контекста, в котором она реализуется [17].

Последовательно проявляясь во времени под влиянием роста и развития плода, РК при беременности складывается из материнских и фетальных факторов [22]. Согласно синергетике, один из путей перехода системы в новое состояние состоит в флуктуировании числа и состава ее элементов [2]. В возникающей и развивающейся беременности континуум изменений затрагивает обоих участников системы мать–плод (рис. 1). Плод растет и развивается неразрывно с плацентой, выстланной из специально возникших трофобластов. Посредством плацентации автономный во всей эволюционной иерархии многоклеточных эмбриогенез оказался у млекопитающих тесно связанным с материнским организмом, и в этом интерфейсе мать–плод функция трофобластов остается еще далеко от полного понимания. На различных стадиях плацентации функция трофобластов меняется. От своего возникновения до депортации их в циркуляцию материнского организма и утилизации в нем трофобласты проходят континуум состояний.

Применительно к ИС, как и в случае трофобластов, очевидно, что полная оценка ее проявлений при репродукции трудна из-за меняющихся представлений о сложности и функциях самой ИС. Ее клетки в свете накапливающихся данных не воспринимаются как специализирующиеся только для устранения патогенов или другой опасности либо для удаления отмирающих и «вырождающихся» собственных клеток организма. Ныне они рассматриваются и как активные участники сложных процессов, включая регенерационные и ремоделирующие, что свидетельствует об отказе от прежних упрощенных представлений о функциональных отношениях между клетками разных регулирующих систем организма, особенно таких, как иммунная, нервная, эндокринная и сосудистая.

На протяжении детородного периода в репродуктивном тракте женщины происходят циклические изменения активности врожденной ИС, а с наступлением физиологической беременности наступает состояние ее стабильной активации, обеспечивающее, наряду с защитой от патогенных агентов, толерантность материнского организма к возникшему плоду. Беременность рассматривается как состояние контролируемого мягкого системного воспаления материнского организма, в ходе которой клетки врожденной ИС проявляют активированные фенотипы и циркулирующие уровни ряда провоспалительных цитокинов, таких как опухолевого фактора некроза, IL-6 и IL-1, повышены по сравнению с небеременными женщинами. В определенной степени воспалительные сдвиги в периферических лейкоцитах сходны с теми, что отмечаются при сепсисе. Источником провоспалительных цитокинов служат и трофобластные клетки. Однако это генерализованное воспаление не есть болезнь, а является частью проявлений адаптации материнского организма при беременности и, по-видимому, представляется очень важным для ее успешности, потенциально компенсируя супрессирование материнской адаптивной ИС и способствуя физиологическим и метаболическим сдвигам, последовательно происходящим в материнском организме [29].

Процессы оплодотворения и имплантации бластоциста в эндометрий матки первоначально связаны с регионарной реакцией материнской ИС [13]. Имплантация сопровождается всплеском образования воспалительных цитокинов за счет прилива лейкоцитов с последующим резким изменением клеточного состава в децидуализирующем эндометрии, затрагивающих NK-клетки, макрофаги, $CD4^+CD25^+$ регуляторные клетки и толерогенные дендритные клетки [7, 11, 30, 31, 40]. Необходимо подчеркнуть, что увеличение содержания этих клеток уже в самые ранние стадии гестации является, по-видимому, реакцией материнского организма на саму беременность (бластоцисту), а не на отцовские антигены [7]. Кроме того, предимплантационный

бластоцист чувствителен к атакам материнской ИС лишь после удаления *zona pellucida* [18]. Следовательно, эндометрий изначально толерантен к аллогенным сперматозоидам и образовавшейся затем бластоцисте.

Каждый из этих типов клеток способен регулировать на уровне интерфейса мать–плод его ключевые процессы развития: образование ряда цитокинов, которые содействуют пролиферации и дифференциации трофобластов, контролирование инвазии трофобластов в децидуальную оболочку и миометрий и ангиогенеза. Роль каждого из них в этих процессах еще не полностью изучена, и в аспекте рассматриваемой нами толерантности матери и плода как проявление РК и пластичности их ИС следует иметь в виду непрерывное обновление их клеточного состава и континуума состояний дифференциации каждого типа клеток. Так, сегодня популяция NK-клеток многими рассматривается как гетерогенная. В ней охарактеризованы, по крайней мере, четыре субпопуляции клеток, отличные по профилю синтезируемых ими цитокинов, и среди них выделяют субпопуляцию регуляторных NK-клеток, что дало основание сформулировать новую парадигму о нормальном балансе субпопуляций Т-регуляторных клеток и NK-клеток в циркуляции и децидуальной оболочке [30, 31]. Не меньшая гетерогенность по происхождению и степени зрелости свойственна дендритным клеткам. Публикации последних лет по имуносупрессорным клеткам свидетельствуют о гетерогенности их фенотипов и происхождения (например: тимусные $CD4^+CD25^+$Treg, Tr1, Th3, Th17, индуцируемые $CD4^+CD25^+$Treg, $CD8^+$Treg и т.д.), и трудно полагать, что в столь сложном механизме, как толерантность матери к плоду, участие Т-регуляторных клеток ограничено только одной субпопуляцией $CD4^+CD25^+$Treg.

Наши представления о вкладе материнского организма и плода в РК, частным проявлением которого служит взаимная толерантность их ИС, расширяются и углубляется. Однако при известной множественности механизмов иммунной привилегии отдельных органов следует воздерживаться от переоценки вклада того или иного фактора в обеспечении толерантности при беременности. Возможно, корректнее было бы рассматривать ее как результат сложной реорганизации материнского организма и формирования в нем специфичной иммуносупрессирующей среды, в которой при наличии основных участников иммунной реакции сама эта реакция на аллогенные антигены не реализуется, даже если процесс иммунного узнавания не нарушен. Иммунная эффекторная реакция – это цепь сложных молекулярно-клеточных взаимодействий, которые могут быть блокированы множеством разных воздействий. С развертыванием (от момента имплантации бластоцисты до родов) РК при беременности меняются и комбинируются и эти воздействия. Их участники могут происходить и не из самой ИС.

Иммунные коллизии при беременности

Пластичность ИС, стохастический характер ее функционирования и «размытость» ее состояния лучше всего иллюстрируется сдвигами на уровне репродуктивной системы в разные периоды жизни женщины. Изменения в ней, в отличие от других млекопитающих, не зависят от цикличности климатических изменений и в норме происходят со строгой регулярностью, активно затрагивая ИС. Однако не каждый менструальный цикл в аспекте фертильности является полноценным. Состояние фертильности женской репродуктивной системы определяется согласованным функционированием ее клеточных элементов (стромальными, эпителиальными, эндотелиальными и нерезидентными иммунными клетками) и межклеточного матрикса. Вероятность наступления временной и пространственной согласованнности множества клеточно-молекулярных взаимодействий, благоприятных для зачатия, может значительно варьировать от особи к особи. В этом связи небезынтересно сопоставить следующие два статистических факта. Так, для общей популяции женщин требуется год, чтобы значение кумулятивного индекса зачатия достигло около 90% [19]. Само оплодотворение яйцеклетки не влечет обязательно имплантацию в матке формирующейся бластоцисты. Необходимо наличие в эндометрии соответствующего состояния и микроокружения, именуемых в совокупности как его «рецептивность» и определяющих наиболее благоприятные условия адгезии бластоцисты к эндометрию во временном промежутке, называемом «окном имплантации». Характерно, что наибольшее число потерь беременностей отмечается в самые ранние сроки после имплантации (либо имплантация не происходит вовсе), когда происходит активный процесс иммуноэндокринных изменений в эндометрии и формируются механизмы, обеспечивающие иммунную привилегию плоду [30]. Другая статистика относится к прослеживанию наступления беременности у женщин с необъяснимым бесплодием. Через 3 года в этой группе женщин без отрицательных показателей диагностических тестов кумулятивный

индекс беременности составлял ≤ 33-60%, а через 9 лет – 64% [14, 15, 36]. Иммунная составляющая эндометрия, по сравнению с другими, на протяжении менструального цикла наиболее сложная и динамичная по клеточному представительству и спектру цитокинов, осуществляющих коммуникацию не только между клетками самой ИС, но и с остальными клетками эндометрия и его межклеточным матриксом. Поэтому необходимость протяженного временного интервала для достижения высоких значений кумулятивного индекса зачатия, как и причины необъяснимого бесплодия, по-видимому, с большой вероятностью ассоциирована с рассогласованностью иммунологических механизмов, вызванной индивидуальными физиологическими колебаниями в РК организма.

Развитие беременности может протекать по различным «сценариям» реакции ИС на эмбрион, не исключающим и его отторжение. Структурно-функциональная сложность ИС и тесное взаимодействие ее с другими клетками и системами регуляции не позволяют проследить полную молекулярно-клеточную последовательность патогенеза недостаточности иммунной толерантности матери к плоду, и ее чаще всего предполагают при отклонении какой-то характеристики ИС. Однако по одному параметру ИС очень рискованно характеризовать состояние иммунной привилегии в целом. Из множественности механизмов, обеспечивающих естественную иммунную привилегию органов, следует невозможность и ненадежность ее поддержания за счет какого-либо одного из них. Их перекрываемость и вырожденность в РК обеспечивает устойчивость иммунной привилегии в случае повреждения какого-либо одного из ее механизмов. Так, у экспериментальной линии мышей с исключенным геном индолгоксигеназы не нарушалась иммунная привилегия к вынашиваемому ими потомства [8]. Нередкими оказываются ситуации, когда при нарушении Th2-системы цитокинов беременность завершается успешно, а при нормальности ее показателей спонтанно нарушается [1]. По-видимому, изменения клеточных элементов ИС (например, их количественная недостаточность или избыточность) следует рассматривать как более отягощенное отклонение, чем изменения по какому-то молекулярному параметру ИС. Дисрегуляция экспрессии цитокинов и пентраксинов плацентарными клетками может быть одним из проявлений ускользающего плацентарного «токсического» фактора или факторов, вызывающих у матери симптомы эклампсии.

На ранних сроках гестации репродуктивная недостаточность эндометрия может обусловливаться локальными иммунно-эндокринными отклонениями женского репродуктивного тракта, приводящими к нарушению толерантности материнской ИС к плоду, следствием чего служит его отторжение. Поскольку в детородном возрасте неотъемлемым свойством эндометрия является хроническое воспалительное окружение, и к тому же физиологическая беременность характеризуется активацией врожденной ИС матери [29], то при малой численности клеток эмбриона на ранних стадиях гестации само отторжение клинически может протекать почти бессимптомно. Отторжению плода сопутствуют изменения основных клеточных элементов эндометрия и его межклеточного матрикса. Функция Т-регуляторных клеток, по-видимому, нарушена при бесплодии, привычных выкидышах и преэклампси. Повторные выкидыши ассоциируются с пониженным уровнем Т-регуляторных клеток [30, 31, 39]. Сдвиги в числе и функции NK-клеток способны изменять гормональное микроокружение в эндометрии, и гормональные сдвиги могут индуцировать изменения в функциональных взаимосвязях лимфоцитов и децидуальных сосудистых эндотелиальных клеток. Нарушение на любом уровне сложной цитокиновой сети эндометрия и гормональной сети может изменять способность популяции NK-клеток реализовать нормальные функции и приводить к общим нарушениям плаценты и состояния эндотелия сосудов. Трудности выявления биомаркера или биомаркеров состояния NK-клеток связаны с неинформативностью показателей циркулирующих NK-клеток относительно их маточных аналогов [40].

Общей особенностью вспомогательных репродуктивных методов является редуцирование в них в разной степени самых начальных этапов естественного пути оплодотворения яйцеклетки и имплантации эмбриона. Хотя априорно ясно, что все бо́льшая степень этого редуцирования чревата возрастанием риска для потомства, поиски новых путей увеличения производительности экстракорпоральных методов оплодотворения уже нацелены на культивирование *in vitro* незрелых половых клеток до стадии их созревания у тех лиц, у которых не удается гормональной стимуляцией *in vivo* добиться образования половых клеток, отвечающих внешним критериям зрелости. Перенос донорских зародышей не увеличивает частоту произвольных выкидышей или недонашивания беременности. Однако риск возникновения эклампсии при беремен-

ности донорскими зародышами возрастает почти десятикратно [30] и связан, наиболее вероятно, с отклонениями в развитии РК, тем самым дополняя спектр возможных рисков, связанных с экстракорпоральными методами оплодотворения и рассматриваемых чаще всего в генетическом и эпигенетическом аспектах. В случае беременности донорским плодом аллоантигенная нагрузка организма матери удваивается по сравнению с физиологической полуаллогенной беременностью, даже без увеличения скорости отмирания либо количества погибающих трофобластов. Механизмы патогенеза эклампсии сложны, и одним из его выявленных новых звеньев служат активированные нейтрофилы и повышенный уровень внеклеточной ДНК в циркуляции материнского организма. Последний обусловлен высвобождением активированными нейтрофилами из их репрессированного хроматина фрагментов ДНК, которая служит внеклеточной ловушкой патологических частиц и клеток фетального происхождения. Массивное выделение ДНК нейтрофилами, индуцируемое плацентарными факторами (IL-8 и мислокрофрагменты трофобластов), способствует патологическому активированию системы врожденного иммунитета и, по-видимому, играет роль в возникновении нарушенной перфузии плаценты [21].

Завершая краткое рассмотрение иммунных коллизий репродукции, нельзя не отметить влияние на их возникновение социальных сдвигов в развитых странах, в которых преобладает тенденция отсрочивания женщинами деторождения и активного использования ими противозачаточных средств, что входит в конфликт с эволюционно закрепленными онтогенетическими программами человека. Трудности деторождения в позднем возрасте связаны не только с риском возникновения овариальной недостаточности, но и с известным сдвигом ИС по мере старения к провоспалительному и проаутоиммунному статусу, который способствует большей вероятности возникновения в женском репродуктивном тракте реакций асептического воспаления и аутоиммунитета, ограниченных участием врожденной ИС, на введенную в него сперму либо бластоцист. Прогрессирующая с возрастом инволюция тимуса не способствует динамичным гомеостатическим сдвигам в Т-клеточном составе и необходимого обеспечения организма Т-регуляторными клетками. Трудности зачатия после длительного употребления противозачаточных средств не исключает объяснения, состоящего в возникновении в женском организме «памяти» на нефертильное состояние и длительное поддержание ее механизмов при их отмене.

Заключение

Структурно-функциональная организация плацентации плода в материнском организме у млекопитающих реализуется множеством способов, определяя видовые особенности механизмов взаимной иммунной толерантности между матерью и плодом. Динамичность и обновляемость ИС обусловливают пластичность ее в восприятии «своего» и «несвоего», что оказывается возможным благодаря сложности процессов иммунного узнавания и эффекторных иммунных реакций и их модуляции. Развертывающийся под влиянием развивающегося плода РК, частным проявлением которого служит толерантность матери к плоду, формирует в материнском организме континуум иммуносупрессирующего состояния к аллогенным антигенам плода. С развитием беременности в РК привлекаются разные комбинации модуляторов ИС, не обязательно продуцируемых самой ИС. По-видимому, их множественность объясняет частую встречаемость иммунных коллизий при патологической беременности.

Как положительные, так и отрицательные проявления иммунной привилегии подводят нас к признанию сосуществования «своего» и «несвоего» в сложных организмах. Его эволюционным предшественником служит распространенность во всей эволюционной иерархии клеточных организмов встраивания генома различных вирусов в геном хозяина. Механизмы толерантности матери и плода при беременности отчасти эквивалентны иммунорегулированию при онкогенезе и хронических инфекциях, отличаясь от них прежде всего тем, что проявляются как часть программы, индуцированной эмбриогенезом, и инволюционируют с его завершением.

Список литературы

1. Посисеева Л.В., Сотникова Р.Ю. Иммунология беременности // Акушерство гинекология. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 45-48.

2. Хакен Г. Синергетика. – М.: Мир, 1985. – 419 с.

3. Харченко Е.П., Наливаева Н.Н. Некоторые эволюционные аспекты структурной динамичности хромосом // Журнал эволюционно физиологии и биохимии. – 1980. – Т. 16, № 5. – С. 488-498.

4. Харченко Е.П, Клименко М.Н. Пластичность и регенерация мозга // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, № 6. – С. 37-45.

5. Харченко Е.П. Иммунное узнавание и иммунная привилегия // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 2. – С. 118-124.

6. Харченко Е.П. Иммунная привилегия: патологический аспект // Иммунология. – 2009. –Т. 30, № 3.

7. Aluvihare V.R.,· Kallikourdis M., Betz A.G. Tolerance, suppression and the fetal allograft // J. Mol. Med. – 2005. – Vol. 83. – P. 88-96.

8. Baban B., Chandler P., McCool D. et al. Indoleamine 2:3-dioxygenase expression is restricted to fetal trophoblast giant cells during murine gestation and is maternal genome specific // J. Reprod. Immunol. – 2004. – Vol. 61, N 1. – P. 67-77.

9. Bainbridge D.R. Evolution of mammalian pregnancy in the presence of the maternal immune system // Reviews of Reproduction. – 2000. – Vol. 5. – P. 67-74.

10. Blalock J.E. The immune system as the sixth sense // J. Int. Med. – 2005. – Vol. 257. – P. 126-138.

11. Blois S.M., Kammerer U., Soto C.A. et al. Dendritic cells: key to fetal tolerance? // Biology of reproduction. – 2007. – Vol. 77. – P. 590-598.

12. Brunton P.J., Russell J.A. The expectant brain: adapting for motherhood // Nature Reviews Neuroscience. – 2008. – Vol. 9, N 1. – P. 11-25.

13. Castro-Rendon W.A., Castro-Alvarez J.F., Guzman-Martinez C. et al. Blastocyst-endometrium interaction: intertwining a cytokine network // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2006. – Vol. 39. – P. 1373-1385.

14. Collins J., Wrixon W. et al. Treatment independent pregnancy among infertile couples // N. Engl. J. Med. – 1983. – Vol. 309. – P. 1201-1206.

15. Collins J.A., Burrows E.A., Willan A.R. The prognosis for live birth among untreated infertile couples // Fertil Steril. – 1995. – Vol. 64, N 1. – P. 22-28.

16. Crispe I.N., Giannandrea M., Klein I. et al. Cellular and molecular mechanisms of liver tolerance // Immunological Reviews – 2006. – Vol. 213 – P. 101-118.

17. Edelman G.M., Gally J.A. Degeneracy and complexity in biological systems // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 13763-13768.

18. Ewoldsen M.A., Ostlie N.S., Warner C.M. Killing of mouse blastocyst stage embryos by cytotoxic T lymphocytes directed to major histocompatibility complex antigens // J. Immunol. – 1987. – Vol. 138. – P. 2764.

19. Gnoth C., Godehardt D., Godehardt E. et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18. – P. 1959-1966.

20. Guleria I., Sayegh M.H. Maternal Acceptance of the Fetus: True Human Tolerance // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 3345-3351.

21. Gupta A.K., Hasler P., Holzgreve W. et al. Neutrophil NETs: a novel contributor to preeclampsia-associated placental hypoxia? // Semin. Immunopathol. – 2007. – Vol. 29. – P. 163-167.

22. Hunt J.S. Stranger in a strange land // Immunological Reviews. – 2006. – Vol. 213. – P. 36-47.

23. Huppertz B. The feto–maternal interface: setting the stage for potential immune interactions // Semin Immunopathol. –2007 – Vol. 29 – P. 83-94.

24. Laskarin G., Kämmerer U., Rukavina D. et al. Antigen-presenting cells and materno-fetal tolerance: an emerging role for dendritic cells // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol. 58. – P. 255-267.

25. Matzuk M.M., Lamb D.J. The biology of infertility: research advances and clinical challenges // Nature Medicine. – 2008. – Vol. 14, N 11. – P. 1197-1213.

26. Medawar P.B. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates // Symp Soc Exp Biol. – 1954. – Vol. 7. – P. 320-338.

27. Mold J.E., Michaëlsson J., Burt T.D. et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero // Science. – 2008. – Vol. 322. – P. 1562-1565.

28. Philip P.J., Ayraud N., Masseyeff R. Transfer, tissue localization and proliferation of fetal cells in pregnant mice // Immunol. Lett. – 1982. – Vol. 4. – P. 175-179.

29. Rusterholz C., Hahn S., Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia // Semin. Immunopathol. – 2007. – Vol. 29. – P. 151-162.

30. Saito S., Shima T., Nakashima A. et al. What is the role of regulatory T cells in the success of implantation and early pregnancy? // J. Assist. Reprod. Genet. – 2007. – Vol. 24. – P. 379-386.

31. Saito S., Shiozaki A., Sasaki Y. et al. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in feto-maternal tolerance // Semin. Immunopathol. – 2007. – Vol. 29. – P. 115-122.

32. Santoni A., Zingoni A., Cerboni C. et al. Natural killer (NK) cells from killers to regulators: distinct features between peripheral blood and decidual NK cells // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol. 58. – P. 280-288.

33. Sercarz E.H., Maverakis E. Recognition and function in a degenerative immune system // Molecular Immunology. – 2004. – Vol. 40, N 14-15. – P. 1003-1008.

34. Slattery D.A., Neumann I.D. No stress please! Mechanisms of stress hyporesponsiveness of the maternal brain // J. Physiol. – 2008. – Vol. 586. – P. 372-385.

35. Spencer S.J., Mouihate A., Galic M.A., Pittman Q.J. Central and peripheral neuroimmune response: hyporesponsiveness during pregnancy // J. Physiol. – 2008. – Vol. 586. – P. 399-406.

36. Templeton A.A., Penney C.C. The incidence characteristics and prognosis of patients whose infertility is unexplained // Fertil Steril. – 1982. – Vol. 37. – P. 175-181.

37. van Nieuwenhoven A.L.V., Heineman M.J., Faas M.M. The immunology of successful pregnancy // Human Reproduction Update. – 2003. – Vol. 9, N 4. – P. 347-357.

38. Wildman D.E., Chen C., Erez O. et al. Evolution of the mammalian placenta revealed by phylogenetic analysis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103, N 9. – P. 3203–3208.

39. Zenclussen A.C. Regulatory T cells in pregnancy // Springer Semin. Immun. – 2006 – Vol. 28. – P. 31-39.

40. Zhang J., Tian Z. UNK cells: their role in tissue re-modelling and preeclampsia // Semin. Immunopathol. – 2007. – Vol. 29. – P. 123-133.

поступила в редакцию 12.01.2011
принята к печати 30.01.2011