

УДК 618.3-06+612.1/.8+616-092

DOI: 10.14427/jipai.2026.2.50

Роль врождённых факторов иммунитета в поддержании физиологической беременности: современный взгляд на проблему

Л.Е. Сорокина^{1,2}, А.М. Красный², И.И. Фомочкина¹, Н.Е. Кан²¹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

The role of innate immune factors in maintaining physiological pregnancy: a modern approach

L.E. Sorokina^{1,2}, A.M. Krasnyi², I.I. Fomochkina¹, N.E. Kan²¹ Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia² Academician Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of Russian Federation, Moscow, Russia

Аннотация

В последние десятилетия всё большую популярность набирает концепция, согласно которой центральная роль в обеспечении иммунологической толерантности в системе «мать-плод» на фоне сохранения эффективной противоинфекционной защиты материнского организма принадлежит факторам врождённого иммунитета. Принципиально отличаясь от реакций адаптивного звена иммунитета, неспецифические иммунные механизмы принимают участие не только в формировании толерогенной среды на материнско-плодовом интерфейсе, но и обеспечивают успешную децидуализацию эндометрия, имплантацию эмбриона, инвазию трофобласта, ремоделирование спиральных артерий, плацентацию, рост и развитие плода, родовую деятельность, а также создают условия для эффективной защиты от инфекционных патогенов. Показано, что нарушение численности и функциональной активности клеток врождённого иммунитета может приводить к развитию различных иммуноопосредуемых патологий беременности, таких как повторные неудачи имплантации, привычное невынашивание беременности и преждевременные роды. В обзоре представлены результаты исследований, посвящённых изучению биологии и функциональной роли основных клеточных популяций врождённого звена иммунитета в регуляции процессов репродукции.

Ключевые слова

Беременность, врождённый иммунитет, толерогенная среда, противоинфекционный иммунитет, Toll-like receptor, система комплемента, нейтрофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, NK-клетки.

Summary

In recent decades, the concept that innate immune factors play a central role in ensuring immunological tolerance in the mother-fetus system while maintaining effective anti-infective defenses of the mother has become increasingly popular. Fundamentally different from the responses of the adaptive immune system, nonspecific immune mechanisms not only contribute to the formation of a tolerogenic environment at the maternal-fetal interface but also ensure successful endometrial decidualization, embryo implantation, trophoblast invasion, spiral artery remodeling, placentation, fetal growth and development, and labor, as well as create the conditions for effective protection against infectious pathogens. It has been shown that disruptions in the number and functional activity of innate immune cells can lead to the development of various immune-mediated pregnancy pathologies, such as repeated implantation failures, recurrent miscarriage, and preterm birth. This review presents the results of studies examining the biology and functional role of the main cell populations of the innate immune system in regulating reproductive processes.

Keywords

Pregnancy, innate immunity, tolerogenic environment, anti-infective immunity, Toll-like receptor, complement system, neutrophils, monocytes, macrophages, dendritic cells, NK cells.

Введение

Спустя 72 года с момента выхода в свет оригинальной статьи Р. Medavar и соавт., предложившего первую концепцию «фетального аллотрансплантата» [1], в репродуктивной иммунологии произошла значительная смена существовавших парадигм. Беременность по-прежнему рассматривается как иммунобиологический феномен взаимодействия материнского организма и полуаллогенного плода, однако представления о механизмах, обеспечивающих эти симбиотические коммуникации, претерпели существенные изменения [2,3].

К настоящему времени в литературе накоплено достаточное количество убедительных данных, свидетельствующих о том, что репродуктивный успех напрямую зависит от скоординированного функционирования врождённых и адаптивных иммунологических механизмов [4]. Наступление беременности сопровождается комплексом адаптационных изменений материнского организма на всех уровнях организации, которые напрямую сопряжены с количественными и функциональными изменениями иммунных клеток, индуцирующими толерантность к антигенам плода. Иммунологические изменения, происходящие на протяжении всего периода гестации, способствуют реализации процессов имплантации эмбриона, инвазии цитотрофобласта, роста и созревания плаценты, а также органогенеза плода [5].

В последние десятилетия всё большую популярность набирает концепция, согласно которой центральная роль в обеспечении иммунологической толерантности в системе «мать-плод» на фоне сохранения эффективной противомикробной защиты материнского организма принадлежит факторам врождённого иммунитета [6].

Показано, что на протяжении всего периода гестации компоненты врождённого иммунитета являются преобладающим пулом материнских эффекторных клеток, которые находятся в непосредственном контакте с плодовым цитотрофобластом, инвазирующим децидуальную оболочку плаценты [7].

В свете современных представлений научно-практический интерес представляет обобщение литературных данных о роли неспецифических иммунных механизмов в поддержании физиологического развития беременности и в обеспечении иммунологической защиты беременных в отношении патогенов.

Паттерн-распознающие рецепторы

Активация неспецифических иммунных механизмов начинается с распознавания антигенных структур с помощью специализированных рецепторов. Особую группу рецепторов врождённого иммунитета формируют паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptor, PRR), к которым относятся Toll- (Toll-like receptor, TLR), NOD-, RID-рецепторы [8].

Рецепторы TLR представляют собой «врождённые иммунные сенсоры», опосредующие распознавание молекулярных структур патогенов (pathogen associated molecular patterns, PAMP) и собственных повреждённых клеток (damage associated molecular patterns, DAMP) [9]. В человеческом организме идентифицировано 10 генов TLR (TLR1-TLR10) и 1 псевдоген (TLR11). Известно, что TLR-рецептор-лигандные взаимодействия сопровождаются запуском каскада реакций с вовлечением адаптерных белков и киназ, что ведёт к активации ядерных факторов и последующей секреции цитокинов, хемокинов, костимулирующих и прочих молекул, ассоциированных с воспалением [10].

Специфические паттерны экспрессии TLR в плаценте, по-видимому, зависят от гестационного возраста. В I триместре TLR1-8 и TLR10 экспрессируются в клетках трофобласта ворсинчатой плаценты человека, причём их экспрессия в основном ограничена ворсинами цитотрофобласта [11]. В этот же гестационный период клетки вневорсинчатого трофобласта и цитотрофобласта характеризуются выраженной экспрессией TLR2 и TLR4 в отличие от клеток синцитиотрофобласта, где экспрессия данных паттернов не определяется. Предполагается, что это позволяет клеткам синцитиотрофобласта избежать слишком сильного ответа на воздействие инфекционных агентов, обладающих слабыми патогенными свойствами. Во II триместре все типы TLR экспрессируются на поверхности всех клеток трофобласта, что согласуется с зависимыми от срока беременности реакциями на патогены или повреждения и хорошо описано в литературе на примере специфичности гестационного возраста к инфекции [12].

В работе Patni S. и соавт. было показано, что транскрипты TLR2 и TLR5 преимущественно увеличиваются на последних сроках беременности [13]. Вышеуказанные результаты подтверждают концепцию, согласно которой во II и III триместре беременности клетки трофобласта, включая синцитиотрофобласт, способны эффективно распознавать патогенные микроорганизмы,

присутствующие на границе раздела матери и плода, и инициировать противоинфекционный иммунный ответ [14]. Способны ли эти реакции контролировать передачу инфекции плоду, не индуцируя преждевременное родоразрешение, вероятно, зависит от видовой принадлежности патогена, способа инфицирования клеток трофобласта и степени поражения плацентарной ткани. Подчеркивая важность экспрессии плацентарных TLR, были опубликованы результаты исследований, указывающих на вовлеченность этих рецепторов в патогенез преэклампсии [15] и самопроизвольных выкидышей [16].

Последние работы зарубежных коллег указывают на взаимосвязь активации TLR с изменениями в схемах метилирования ДНК и уровнях ацетилирования гистонов в клетках трофобластов. Считается, что эти изменения могут повлиять на развитие плаценты и иммунологическую толерантность в системе «мать-плод». Кроме того, внешние стимулы, такие как бактериальные или вирусные инфекции, могут активировать TLR-опосредованные воспалительные реакции, что приводит к эпигенетическим изменениям, обуславливающим бесплодие или осложнённое течение беременности [17].

Система комплемента

Принципиальное значение в функционировании неспецифической иммунной защиты организма играет система комплемента (complement system, CS) – комплекс протеолитических ферментов, каскадная активация которых приводит к лизису мембран патогенов, опсонизации микроорганизмов, расщеплению иммунных комплексов и осуществлению их клиренса [18].

CS включают в себя более 30 растворимых в плазме и связанных с мембраной белков, 9 из которых являются основными – C1-C9 [19]. Иницилирующим событием для запуска активации CS является первичное распознавание различных молекулярных паттернов. В последующем запускается каскад протеолитических реакций, где продукт предшествующей активации служит катализатором для включения в последующую реакцию нового компонента или субкомпонента. Традиционно различают три пути активации CS – быстрый классический и более медленные, альтернативный и лектиновый, различающиеся своими пусковыми механизмами. При этом ключевым событием всех путей является образование C3-конвертазы, после чего происходит формирование мембран-атакующего комплекса

(membrane attack complex, MAC) и целенаправленный лизис «мишени» [20].

В многочисленных работах отмечена определяющая роль системы комплемента в сохранении гомеостаза и развитии нормальной беременности от момента зачатия до родов [21–23]. Функциональное значение комплемента при беременности сводится не только к обеспечению противоинфекционной защиты. В литературе отмечено, что активация каскада протеолитических белков способствует элиминации апоптотических и некротических клеток, а также обеспечивает физиологическое сосудистое ремоделирование спиральных артерий матки [24].

При физиологической беременности запуск CS происходит вследствие распознавания различных паттернов, включая апоптотические фрагменты синцитиотрофобласта, эмбриональную внеклеточную ДНК и РНК, цитоплазматические белки плода [20]. Для физиологического течения беременности характерна умеренная активация CS, что подтверждается повышенным уровнем её регуляторных белков в маточно-плацентарном кровотоке. Результаты исследования Girardi G. et al. указывают на повышение концентрации факторов C3, C4d, C9, sC5b-9, анафилатоксинов C3a, C4a, C5a, регулирующего фактора H, а также отношения C4d/C4, C3a/C3 на поздних сроках беременности. Наряду с этим показана важность экспрессии таких регуляторных белков, как DAF (CD55), CD59 и MCP (CD46), на этапе плацентации. Эти белки выполняют критически важную функцию, препятствуя формированию конвертаз C3 и C5, а также ингибируя сборку MAC. Считается, что такое сбалансированное взаимодействие между активацией и ингибированием CS обеспечивает оптимальные условия для развития плаценты [25].

Накоплен пул данных, указывающих на прямую связь между нарушением регуляции CS и неблагоприятными исходами беременности как для матери, так и для плода [26–28].

Нейтрофилы

Наиболее многочисленная популяция циркулирующих в крови лейкоцитов представлена пулом полиморфноядерных нейтрофилов (neutrophils, Neu), которые составляют первую линию защиты врождённого звена иммунитета в очаге воспаления и осуществляют такие эффекторные функции, как фагоцитоз, дегрануляция, генерация активных форм кислорода и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) [29].

Показано, что количество и функция Neu являются динамическими величинами на протяжении всей беременности. В ранее выполненных работах отмечено, что начиная с I триместра наблюдается постепенное, заметное увеличение количества Neu в периферической крови и децидуальной оболочке беременных женщин [30].

Проводимое иммунофенотипирование циркулирующих лейкоцитов беременных женщин указывает на повышенную активацию Neu в период гестации. Neu периферической крови беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами в контрольной группе характеризовались повышенной фагоцитарной активностью, увеличением продукции активных форм кислорода и усилением экспрессии аргиназы [31]. Повышенная концентрация и активация Neu, вероятно, обеспечивают важный механизм, связанный с поддержанием противомикробной защиты, компенсируя при этом ослабление клеточно-опосредованных реакций адаптивного звена иммунитета [32]. Важные результаты представлены исследовательской группой Kropf P. et al. В своей работе авторы отмечают, что повышенная экспрессия аргиназы Neu способствует гипореактивности Т-клеток, что может рассматриваться как один из механизмов развития иммунологической толерантности, наблюдаемой во время беременности [33].

Накопление пула полиморфнонуклеарных Neu в децидуальных тканях обусловлено их миграцией по хемотаксическому градиенту, создаваемому клетками трофобласта и другими популяциями иммунных клеток. Считается, что децидуальные Neu играют значимую роль в ремоделировании тканей, реструктуризации спиральных артерий и формировании маточно-плацентарного кровообращения [34]. Особое значение функциональная активность Neu приобретает в III триместре беременности, когда происходит подготовка материнского организма к родам. На поздних сроках гестации Neu активно продуцируют провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMP), которые способствуют ремоделированию и раскрытию шейки матки при инициации родового акта [35]. Нейтрофилы также продуцируют циклооксигеназу-2 (cyclooxygenases-2, COX-2) и простагландин E2 (prostaglandin E2, PGE2), благодаря которым происходит стимуляция сокращения гладкой мускулатуры матки во время родовой деятельности. Между тем, преждевременная активация провоспалительного пути с участием Neu может привести к нарушению

иммунологической толерантности в системе «мать-плод» и, как следствие, стать причиной преждевременных родов [36].

Моноциты

Ещё одной крупной популяцией лейкоцитов периферической крови, обладающей высокой степенью гетерогенности и пластичности, являются моноциты (monocytes, Mo). В соответствии со степенью экспрессированности дифференцировочных антигенов (cluster of differentiation antigens, CD) – CD14 и CD16 – выделяют три субпопуляции Mo, каждая из которых различается функционально и демонстрирует разные паттерны экспрессии генов цитокинов и хемокинов [37].

Иммунологическая перестройка организма в период гестации сопровождается увеличением количества циркулирующих Mo [38]. Между тем до сих пор нет единого мнения в отношении изменений фенотипического состава моноцитов. По мнению одних авторов, в крови беременных женщин происходит увеличение субпопуляции промежуточных Mo – CD14⁺⁺CD16⁺ на фоне снижения классической фракции -CD14⁺⁺CD16⁻ [39,40]. Другие исследователи, напротив, демонстрируют уменьшение фракции альтернативно активированных CD14⁺CD16⁺⁺ клеток с одновременным повышением доли классических Mo [41]. Существующие противоречия во многом могут объясняться различиями в выборке пациенток и/или методических подходах, что подчёркивает необходимость дополнительного рассмотрения вопроса.

Вместе с тем во время беременности изменяется не только количественный состав клеток моноцитарного звена, но и их функциональные характеристики. Фенотипическая активация моноцитов подтверждается повышенной экспрессией маркеров активации CD11b, CD14 и CD64 [42], а также увеличением продукции свободных радикалов кислорода и цитокинов [43]. Проведённый Sureshchandra S. et al. сравнительный анализ транскриптомов Mo в I и III триместре беременности позволил установить повышенную экспрессию молекул человеческого лейкоцитарного антигена (human leukocyte antigen, HLA) – B2M и HLA-DRA и провоспалительных генов – VCAN, LYZ на поздних сроках беременности. В этом же исследовании авторы демонстрируют, что секреция циркулирующими Mo фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor α , TNF α) и интерлейкина 6 (interleukin-6, IL-6) в ответ на стимуляцию липополисахаридом (lipopolysaccharide, LPS) также усиливается по

мере прогрессирования беременности. Помимо гиперреактивности к стимуляции LPS, индукция маркеров активации CD40, CD86, CD80 и CD83 на поверхности Мо на поздних сроках гестации также была значительно выше по сравнению с таковыми в I триместре беременности [44].

В этом аспекте особый интерес вызывает механизм активации Мо. Увеличение циркулирующих Мо и их повышенная функциональная активность могут быть обусловлены наличием продуктов, секретируемых плацентарной тканью [45]. Так, результаты экспериментальной работы Göhner C. et al. позволили заключить, что секретируемые плацентой микровезикулы стимулируют созревание и активацию моноцитов *ex vivo* [46]. Исследование *in vitro*, выполненное рабочей группой Southcombe J. et al., позволило подтвердить способность микрочастиц мембран синцитиотрофобластов, полученных из плаценты, проникать в материнскую кровь и напрямую связываться с циркулирующими Мо, тем самым усиливая их продуцирующий потенциал в отношении провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода [47]. Другой механизм активации был представлен исследовательским коллективом Ziegler S.M. et al. Авторы отмечают, что изменения гормонального статуса в период гестации могут изменять внутриклеточный сигналинг Мо [48].

Между тем существуют и противоположные мнения относительно функциональной дифференцировки Мо при беременности. В нескольких исследованиях сообщалось, что в период гестации Мо матери находятся в хроническом гипорегическом воспалительном состоянии, которое уравнивается усилением регуляторных функций. Гены, кодирующие IL-10 и индоламин-2,3-диоксигеназа (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO), а также негативный иммунный регулятор CD200, активированы, в то время как транскрипты IL-8 и CXCL10 были снижены на Мо в I триместре беременности. Отмечено, что экспрессия нескольких генов, кодирующих МНС на Мо, была достоверно снижена у беременных женщин в I триместре по сравнению с небеременными пациентками [49]. Также имеются литературные данные, согласно которым LPS-стимулированная секреция Мо IL-12 и TNF α , у беременных женщин в III триместре была снижена по сравнению с небеременными женщинами контрольной группы [48]. В то же время в работе Xu H., et al. отмечено, что у женщин с преэклампсией уровни спонтанной и/или индуцированной LPS секреции TNF- α , IL-1 β и IL-6 были существенно

выше, а IL-10, напротив, ниже, чем у пациенток с неосложнённым течением беременности и небеременными женщинами [50].

Макрофаги

Макрофаги (macrophages, Мф) являются центральными модуляторами иммунного ответа, о чём свидетельствует их вклад в индукцию, развитие, разрешение воспаления, обеспечение репарации тканей и поддержания тканевого гомеостаза [51].

Мф являются одним из основных клеточных компонентов маточно-плацентарной зоны. Уже на начальных этапах гестации эти клетки составляют приблизительно треть общего числа децидуальных лейкоцитов [52]. Имеющиеся данные о стабильно высокой концентрации Мф на протяжении всего периода беременности указывают на их важное значение в реализации процессов децидуализации стромы эндометрия, имплантации эмбриона, формировании плаценты, родов и последующей инволюции матки [7].

В маточно-плацентарной зоне Мф являются одной из распространённых клеточных популяций, составляя около 30% всех децидуальных лейкоцитов уже на ранних сроках беременности [52]. В отличие от других лейкоцитов число Мф остаётся высоким на протяжении всего гестационного периода [7].

Высокая степень пластичности и гетерогенность популяции Мф позволяет клеткам макрофагального ряда претерпевать фенотипическое/функциональное переключение в процессе беременности.

Согласно концепции бинарной поляризации, дифференцировка Мф может быть направлена в сторону провоспалительных (фенотип M1) или противовоспалительных (фенотип M2) клеток, различающихся не только по экспрессии специфических маркеров и спектру продуцируемых цитокинов/хемокинов, но и по своей функциональной активности и эффекторной роли в системном иммунном ответе.

Ряд авторов указывает на решающее значение дисбаланса M1/M2 в развитии осложнений беременности. Как в случае развития самопроизвольного выкидыша, так и в случае преэклампсии продемонстрирована чрезмерная активация M1-клеток, ассоциированная с нарушением плацентации [51].

Согласно данным литературы, фенотипическое переключение между субпопуляциями M1 и M2-макрофагов происходит в течение всего гестационного периода. При этом показано, что

ранней предимплантационной стадии соответствует начальная провоспалительная фаза с преобладанием М1-клеток. Последующие процессы прикрепления бластоцисты к стенке матки и цитотрофобластическая инвазия характеризуется установлением баланса в системе М1/М2. В ходе формирования и развития плаценты наблюдается сдвиг в сторону противовоспалительного М2-фенотипа, что имеет принципиальное значение для предотвращения отторжения плода [53].

Сразу после копуляции под действием факторов семенной жидкости в эндометрий привлекается большое количество Мф. Показано, что Мф представляют собой главный клеточный компонент на участке имплантации [54]. Результаты исследований зарубежных коллег демонстрируют, что дефицит Мф в тканях эндометрия и яичниках может стать причиной бесплодия или нарушения процесса имплантации эмбриона, что, вероятно, обусловлено снижением уровня прогестерона и ослаблением рецептивной функции эндометрия [55].

Во время инвазии и трансформации трофобластов Мф локализуются около спиралевидных артерий. Пространственно-временное расположение макрофагальных клеток, а также их повышенный секреторный потенциал в отношении эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF-A), фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), ангиопоэтинов (angiopoietins, ANG-1, -2) и MMP-1, -2, -7, -9 и -10, указывает на их вовлечённость в регуляцию ангиогенеза и ремоделирование спиральных артерий [56]. Ещё одной характерной особенностью децидуальных Мф в I триместре беременности является высокая фагоцитарная активность, необходимая для удаления тканевого детрита и апоптотических телец, формирующихся в процессе реконструкции тканей [57].

Будучи одним из основных источников IL-10, а также за счёт повышенной продукции CD209, хемокинового лиганда 18 с мотивом C-C (motif chemokine ligand 18, CCL18), инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) во II триместре беременности децидуальные Мф вносят вклад в формирование иммунологической толерантности [58]. Ранее выполненные исследования указывают на способность децидуальных Мф экспрессировать на своей поверхности рецепторы лейкоцитарного Ig-подобного рецептора (leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 1, LILRB1 (ILT2) и leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 2, LILRB2 (ILT4)) [59]. Взаимодействие экспрес-

сированных на поверхности трофобласта HLA-G с рецепторами LILRB1 и LILRB2 способствует формированию толерогенности макрофагального звена. Согласно литературным данным, связывание HLA-G с LILRB2 повышает продукцию Мф IL-4, который играет важную роль в процессе формирования толерогенной среды на материнско-плодовом интерфейсе [60]. Другие авторы отмечают, что важным результатом указанного лиганд-рецепторного взаимодействия является гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов – IL-6, IL-8 и TNF-α, оказывающих негативное влияние на активность эндотелиальных клеток сосудов и способствующих формированию эндотелиальной дисфункции [61]. Так, эндогенный IL-6 нарушает барьерную функцию эндотелия, увеличивая сосудистую проницаемость, оказывая непосредственное влияние на ультраструктурное распределение плотных соединений и морфологические изменения в форме эндотелиальных клеток. В свою очередь, длительная экспозиция или повышение концентрации TNF-α ингибирует пролиферацию клеток эндотелия, усиливает их апоптоз, приводя к нарушениям микроциркуляции в ткани плаценты и индуцируя развитие плацентарных осложнений беременности [62].

На этапе подготовки материнского организма к родам Мф усиливают секрецию провоспалительных цитокинов, которые стимулируют синтез PGE2 и тем самым индуцируют сократительную активность миометрия [63]. Ремоделирование и расширение шейки матки при инициации родового акта также связаны с эффектами металлопротеиназ, усиленно продуцируемых Мф [64]. Между тем несвоевременная либо избыточная функциональная активность макрофагального звена в III триместре беременности может стать причиной преждевременного родоразрешения или внутриутробной гибели плода [65].

Дендритные клетки

Другую уникальную популяцию клеток врождённого звена иммунитета составляют дендритные клетки (dendritic cells, DC). Присутствуя в децидуальной оболочке в период гестации, DC принимают участие в модуляции иммунного ответа, осуществляя регуляцию его направленности и выраженности. В зависимости от того, в каком микроокружении и какие паттерн-распознающие рецепторы участвовали в захвате антигена, меняется фенотип DC [66].

Преобладающим типом DC в децидуальной оболочке и периферической крови беременных

являются плазмоцитоидные (pDC) и миелоидные (mDC) клетки [67].

При наступлении беременности DC активно аккумулируются в децидуальной оболочке, причём максимальное увеличение клеток наблюдается в ранние сроки беременности за счёт фракции mDC, которая характеризуется гиперсекрецией IL-10 и сниженной продукцией IL-12 [68]. Научным коллективом Kwiatek M., et al. было показано, что на начальных этапах гестационного процесса количество mDCs возрастает не только в децидуальной оболочке, но и в системном кровотоке [69]. Однако в системном кровотоке в отличие от ткани эндометрия преобладает субпопуляция pDCs [70]. Новый взгляд на фенотипические ассоциации DC в период гестации предложил коллектив Van Y.-L. et al. В своей работе авторы идентифицировали в плацентарной ткани беременных в первом триместре три субпопуляции DC. Численность mDC 1-го типа (BDCA-1+CD19-CD14-) была сопоставима с количеством клеток в периферической крови, численность mDC 2-го типа (BDCA-3+CD14) существенно превышала таковую в периферической крови, тогда как число pDCs (BDCA-2+CD123+) было снижено. Установлено, что обе субпопуляции mDC характеризовались низкой экспрессией костимулирующих молекул (CD86, CD80), что указывало на состояние их незрелости. Кроме того, на поверхности mDC-клеток определялась высокая экспрессия молекулы ILT-3, вовлечённой в формирование толерогенной среды [70].

Регуляторный потенциал DC в период гестации реализуется посредством поддержания двусторонних взаимодействий с натуральными киллерами NK-клетками, Мф и Т-лимфоцитами [71]. В ряде современных публикаций подтверждается важность коммуникации NK-клеток с DC для осуществления децидуальной трансформации эндометрия и развития плацентарного ангиогенеза [72,73]. На сегодняшний день молекулярные механизмы коммуникации NK и DC остаются предметом исследований. Тем не менее, имеющиеся данные указывают на существование двух основных способов их взаимодействия: путём прямого межклеточного взаимодействия либо посредством обмена сигналами через молекулярные комплексы. Морфологические исследования эндометрия у беременных женщин выявили интересную закономерность: более 60% незрелых DC располагаются в непосредственной близости от NK-клеток [74]. Karsten C.M. et al. обнаружили, что зона имплантации, в которой

отсутствуют DC, характеризуется сниженными уровнями IL-15 и IL-12 и ассоциируется с более низкой экспрессией NK-клетками интерферона γ (interferon γ IFN- γ) [75].

Принципиальное значение рассматриваемых межклеточных коопераций обусловлено не только важностью поддержания иммунологической толерантности в период гестации, но и необходимостью формирования эффективной противинфекционной защиты организма матери и плода. Так, в исследовании Liu X. et al. отметили, что инфицирование материнского организма возбудителем токсоплазмоза сопровождается увеличением синтеза децидуальными DC IFN- γ , а также усилением миграции и цитотоксической активности NK-клеток [76]. Позднее, в эксперименте, та же исследовательская группа показала, что развитие токсоплазмоза ассоциировано с повышением экспрессии HLA II класса и костимулирующих молекул CD80, CD86 на фоне снижения экспрессии рецептора LILRB4 (leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 4) на поверхности DC [77].

Выступая в качестве антигенпрезентирующих клеток, DC обладают важнейшей способностью инициировать дифференцировку наивных Т-клеток. Показано, что на протяжении всей беременности ключевой функцией mDC и pDC является поддержание баланса Т-хелперов (T helpers, Th), относимых к субпопуляциям Th1, Th2, Th17 и Т-регуляторных клеток (regulatory T cells, Treg) [78]. В ряде работ, указывающих на смещение баланса в системе Т-клеток в сторону субпопуляций Th2/Treg в период гестации, на самом деле подчёркивается принципиальная роль DC в обеспечении успешного развития беременности [79]. Важные результаты представлены в публикации Du M.R. et al., где авторы сообщают, что децидуальные DC индуцируют пролиферацию и дифференцировку наивных Т-клеток в Treg через трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β , TGF- β) [80]. Дисрегуляция DC, в том числе их aberrантная активность, может приводить к нарушению процессов формирования толерантности на материнско-плодовом интерфейсе. Существует связь дисфункции DC не только с рецидивирующей потерей беременности, но и с преждевременными родами, развитием преэклампсии, кардиомиопатии и инфекционными осложнениями беременности [81]. Согласно данным литературы, в децидуальной оболочке эндометрия женщин с рецидивирующими самопроизвольными абортами обнаруживается

достоверно значимое увеличение зрелых DC на фоне уменьшения фракции незрелых. В нескольких независимых исследованиях было отмечено достоверно увеличение соотношения mDC/pDC на фоне снижения числа pDC-клеток у пациенток с преэклампсией по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью [82,83]. Более того, экспериментальные исследования *in vitro* подтвердили, что DC, полученные из мононуклеарных клеток периферической крови пациенток с преэклампсией, демонстрируют более выраженную способность к усилению конверсии фенотипа наивных T-клеток в Th1/Th17-лимфоциты [84].

Натуральные киллеры

Происходящие из CD34+гематопоетических клеток-предшественников, NK-клетки представляют высокоспециализированную популяцию лимфоидных клеток врождённого иммунитета с мощной грануло-опосредованной цитотоксической активностью и высоким секреторным потенциалом. Уникальность рассматриваемой популяции обусловлена их способностью быстро и без предварительной иммунизации лизировать чужеродные либо собственные изменённые клетки в случае снижения экспрессии или отсутствия молекул HLA I класса. Кроме цитотоксической функции, данная клеточная популяция осуществляет регуляцию активности врождённого и адаптивного звеньев иммунитета, участвуя в выработке большого количества цитокинов, хемокинов, ростовых факторов [85].

Степень зрелости и функциональная активность NK-клеток во многом определяется рецепторным профилем на поверхности клетки. Основная субпопуляция, составляющая до 90% всех периферических NK-клеток, обладает фенотипом CD56^{dim}CD16+ и описывается как цитотоксическая [15]. Оставшиеся 10% составляет минорная субпопуляция NK-клеток с фенотипом CD56^{bright}CD16-, характеризующаяся уникальным транскрипционным профилем и регуляторными функциями. Ключевыми характеристиками CD56^{bright}CD16-клеток является высокая цитокин-продуцирующая активность, а также способность к контактному взаимодействию с DC, что позволяет им модулировать реакции адаптивного иммунного ответа [87]. Высокий уровень экспрессии хемокиновых и адгезионных рецепторов на поверхности CD56^{bright}CD16-, способствует активной трансэндотелиальной миграции указанной субпопуляции клеток из кровотока в периферические ткани.

В I триместре беременности около 60-70% лейкоцитов децидуальной оболочки представлено именно популяцией NK-клеток, большинство из которых имеют фенотип CD56^{bright}CD16- [88]. На начальных этапах беременности NK-клетки децидуальной оболочки обеспечивают контролируемую инвазию бластоцисты в стенку матки, взаимодействуя с клетками вневорсинчатого трофобласта путём производства CXCL-10 и IL-8, которые связываются с CXCR1 и CXCR3 соответственно [89]. Кроме того, в период имплантации клетки трофобласта экспрессируют растворимый HLA-G, который связывается с рецептором NK-клеток KIR2DL4 (killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL4), активируя провоспалительный/проангиогенный ответ, способствующий улучшению рецептивных свойств эндометрия [90]. Важный биологический эффект описан для другого активирующего рецептора NK-клеток KIR2DS4 (killer cell immunoglobulin-like receptor 2DS4), который обладает сродством к связыванию с молекулой HLA-C, экспрессированной на поверхности трофобласта. Указанное лиганд-рецепторное взаимодействие запускает сигнальный каскад, ведущий к активации транскрипционных ядерных факторов и повышению синтеза NK-клетками гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) и TNFα, которые в свою очередь стимулируют инвазию трофобласта [91]. Напротив, связывание HLA-C с ингибиторными KIR-рецепторами – KIR2DL1, KIR2DL2 – подавляет дегрануляцию децидуальных NK-клеток, уменьшая выработку хемокинов и ростовых факторов [92]. Согласно данным литературы, нарушение экспрессии рецепторов KIR, взаимодействующих с неклассическими молекулами локуса HLA I класса, при беременности приводит к усилению цитотоксической активности NK-клеток, что также способствует развитию таких осложнений беременности, как преэклампсия, эклампсия и привычное невынашивание.

По мере развития беременности NK-клетки элиминируют стареющие децидуальные клетки, оказывая тем самым большое влияние на поддержание тканевого гомеостаза после имплантации [93].

Во время формирования плаценты роль децидуальных NK в регуляции инвазии вневорсинчатого трофобласта зависит от гестационного возраста. Показано, что на 8-10 неделях беременности NK в основном продуцируют ангиогенные факторы роста, включая фактор роста плаценты

(placental growth factor, PlGF), VEGF-C, ANG-1 и MMP, которые связаны с ремоделированием тканей и реструктуризацией спиральных артерий матки на ранних сроках беременности [94]. Позже, между 12-14 неделями, пул децидуальных NK-клеток в основном продуцирует цитокины, которые стимулируют инвазию вневорсинчатого трофобласта за счёт увеличения секреции MMP-9 и снижения апоптоза клеток трофобласта [95].

Кроме того, децидуальные NK-клетки, обладающие регуляторным потенциалом, способны формировать иммунную толерантность матери к плоду, регулируя воспалительные процессы. Экспрессированные на поверхности клеток трофобласта HLA-E взаимодействуют с NK-рецепторами семейства CD94-NKG2, что приводит к снижению цитотоксической активности децидуальных NK-клеток и может служить одним из механизмов обеспечения иммунологической толерантности при беременности [96,97].

По мере развития беременности NK-клетки начинают принимать участие в росте и развитии плода. Научный коллектив Fu B.Q. et al. выделил субпопуляцию NK-клеток CD49a+, которая способствовала развитию плода посредством секреции факторов, стимулирующих рост, включая плейотрофин и остеоглицин [98].

Стоит отметить, что несмотря на низкий цитотоксический потенциал децидуальных NK, данная клеточная популяция обладает возможностью экспрессировать различные цитотоксические гранулы, включая перфорины, гранзимы, гранулизин [99]. Описанная способность децидуальных NK-клеток обеспечивает ещё один механизм защиты первой линии от неонатальных инфекций. Таким образом, имеющиеся научные наблюдения указывают на то, что в период гестации NK-клетки могут играть важную роль как в формировании иммунологической толерантности на материнско-плодовом интерфейсе, так и обеспечивать противоинфекционную защиту организма матери и плода.

Заключение

Фундаментальное значение недавних открытий в области репродуктивной иммунологии представляется очевидным. Благодаря достижениям современной науки удалось не только объяснить

многие механизмы гестационной адаптации, ранее остававшиеся не до конца понятными, но, по сути, заложить основы общей теории «гестационного иммунитета», которые, в свою очередь, опираются на эволюционные представления и почти наверняка выдержат проверку временем.

Доказано, что в развитии физиологической беременности компоненты врождённого иммунитета, обладающие уникальными фенотипическими и функциональными свойствами, играют одну из ключевых ролей в реализации репродуктивного успеха.

Принципиально отличаясь от реакций адаптивного звена иммунитета неспецифические иммунные механизмы не только обеспечивают формирование толерогенной среды на материнско-плодовом интерфейсе, но и принимают участие в децидуализации эндометрия, имплантации эмбриона, инвазии трофобласта, ремоделировании спиральных артерий, плацентации, росте и развитии плода, родовой деятельности, а также обеспечивают эффективную защиту от инфекционных патогенов.

С момента начала исследований по изучению клеток врождённого звена иммунитета в реализации беременности, несомненно, увеличился объём знаний о них. Но всё же остаётся много противоречивых моментов в понимании значения и роли неспецифических иммунных механизмов в развитии нормальной беременности. Отражённые нами в этой обзорной статье достижения показали, что как недооценка, так и переоценка значения этих компонентов иммунитета являются преждевременными. Ряд противоречивых данных, касающихся фенотипа и функции клеток на различных стадиях гестации, а также механизмов межклеточной кооперации на границе материнско-плодового интерфейса, остаётся темой многочисленных будущих исследований. Ответы на эти вопросы помогут лучше понять принципы взаимодействия иммунных клеток в поддержании развития физиологической беременности и расширят наши представления о механизмах формировании акушерских осложнений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Medawar P.B. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. In: Society for Experimental Biology. New York: Academic Press, 1953.

2. Madani J, Aghebati-Maleki L, Gharibeh N, et al. Fetus, as an allograft, evades the maternal immunity. *Transpl Immunol.* 2022;75:101728. doi:10.1016/j.trim.2022.101728.

3. Шевченко Ю.А., Назаров К.В., Сенников С.В. Клеточные механизмы поддержания фето-материнской толерантности во время беременности. Медицинская иммунология. 2023;25(2):253-270. doi:10.15789/1563-0625-CMF-2451.
4. Burwick RM, Lokki AI, Fleming SD, Regal JF. Editorial: Innate Immunity in Normal and Adverse Pregnancy. *Front Immunol.* 2021;12:646596. doi:10.3389/fimmu.2021.646596.
5. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. Акушерство и гинекология. 2012;1:128-36.
6. Schminkey DL, Groer M. Imitating a stress response: a new hypothesis about the innate immune system's role in pregnancy. *Med Hypotheses.* 2014;82(6):721-9. doi:10.1016/j.mehy.2014.03.013.
7. Weng J, Couture C, Girard S. Innate and Adaptive Immune Systems in Physiological and Pathological Pregnancy. *Biology (Basel).* 2023;12(3):402. doi:10.3390/biology12030402.
8. Галкина Д.Е., Макаренко Т.А., Окладников Д.В. Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности. Вестник РАМН. 2022; 77 (1): 13–24. doi:10.15690/vramn1507D.E.
9. Babaei K, Azimi Nezhad M, Sedigh Ziabari SN, et al. TLR signaling pathway and the effects of main immune cells and epigenetics factors on the diagnosis and treatment of infertility and sterility. *Heliyon.* 2024;10(15):e35345. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e35345.
10. Liu X-R, Wei X-W, Lin Y. Toll-Like Receptor-Dependent Antiviral Responses at the Maternal-Fetal Interface. *Reproductive and Developmental Medicine.* 2020;4:251-256. doi:10.4103/2096-2924.305928.
11. Olmos-Ortiz A, Flores-Espinosa P, Mancilla-Herrera I, et al. Innate Immune Cells and Toll-like Receptor-Dependent Responses at the Maternal-Fetal Interface. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20: 3654. doi:10.3390/ijms20153654.
12. Schust DJ, Bonney EA, Sugimoto J, et al. The Immunology of Syncytialized Trophoblast. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(4):1767. doi:10.3390/ijms22041767.
13. Patni S, Wynen LP, Seager AL, et al. Expression and activity of Toll-like receptors 1–9 in the human term placenta and changes associated with labor at term. *Biol. Reprod.* 2009;80:243–248. doi:10.1095/biolreprod.108.069252.
14. Babaei K, Azimi Nezhad M, Sedigh Ziabari SN, et al. TLR signaling pathway and the effects of main immune cells and epigenetics factors on the diagnosis and treatment of infertility and sterility. *Heliyon.* 2024;10(15):e35345. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e35345.
15. Afkham A, Eghbal-Fard S, Heydarlou H, et al. Toll-like receptors signaling network in pre-eclampsia: An updated review. *J Cell Physiol.* 2019;234(3):2229-2240. doi:10.1002/jcp.27189.
16. Kolben TM, Rogatsch E, Hester A, et al. Involvement of ILR4a and TLR4 in miscarriages. *J Reprod Immunol.* 2019;131:36-43. doi:10.1016/j.jri.2018.12.001.
17. Mirhafez SR, Naghdipour Mirsadeghi M, Norollahi SE, et al. TLR signaling pathway and the effects of main immune cells and epigenetics factors on the diagnosis and treatment of infertility and sterility. *Heliyon.* 2024;10(15):e35345. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e35345.
18. Girardi G, Lingo JJ, Fleming SD, et al. Essential role of complement in pregnancy: from implantation to parturition and beyond. *Front. Immunol.* 2020;11:1681. doi:10.3389/fimmu.2020.01681.
19. Teirila L, Heikkinen-Eloranta J, Kotimaa J, et al. Regulation of the complement system and immunological tolerance in pregnancy. *Semin Immunol.* 2019;45:101337. doi:10.1016/j.smim.2019.101337.
20. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and HELLP syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;S0002-9378(20):31129-7. doi:10.1016/j.ajog.2020.09.038.
21. Pierik E, Prins JR, van Goor H, et al. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia? *Front. Immunol.* 2020;3098. doi:10.3389/fimmu.2019.03098.
22. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and HELLP syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;S0002-9378(20):31129-7. doi:10.1016/j.ajog.2020.09.038.
23. Ancauța E, Zamfir R, Martinescu G, et al. The Complement System, T Cell Response, and Cytokine Shift in Normotensive versus Pre-Eclampsic and Lupus Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(24):5722. doi:10.3390/jcm10245722.
24. Agostinis C, Mangogna A, Balduit A, et al. A non-redundant role of complement protein C1q in normal and adverse pregnancy. *Explor Immunol.* 2022;2:622–36. doi:10.37349/ei.2022.00072.
25. Girardi G, Lingo JJ, Fleming SD, et al. Essential Role of Complement in Pregnancy: From Implantation to Parturition and Beyond. *Front Immunol.* 2020;11:1681. doi:10.3389/fimmu.2020.01681.
26. Blakey H, Sun R, Xie L, et al. Pre-eclampsia is associated with complement pathway activation in the maternal and fetal circulation, and placental tissue. *Pregnancy Hypertens.* 2023; 32: 43-49. doi:10.1016/j.preghy.2023.04.001.
27. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Агеев М.Б., и др. Дисрегуляция системы комплемента при развитии преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2022;2:46-58. doi:10.18565/aig.2022.2.46-58.
28. Sisa C, Agha-Shah Q, Sanghera B, et al. Properdin: a novel target for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Front. Immunol.* 2019;10:2610. doi:10.3389/fimmu.2019.026102.
29. Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019; 99 (2): 1223-1248. doi:10.1152/physrev.00012.2018.
30. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, et al. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;123:46–51. doi:10.1016/j.ejogrb.2005.02.022.
31. Farias-Jofre M, Romero R, Galaz J, et al. Pregnancy tailors endotoxin-induced monocyte and neutrophil responses in the maternal circulation. *Inflamm Res.* 2022;71(5-6):653-668. doi:10.1007/s00011-022-01569-z
32. Gimeno-Molina B, Muller I, Kropf P, et al. The Role of Neutrophils in Pregnancy, Term and Preterm Labour. *Life (Basel).* 2022;12(10):1512. doi:10.3390/life12101512.
33. Kropf P, Baud D, Marshall SE, et al. Arginase activity mediates reversible T cell hyporesponsiveness in human pregnancy. *Eur J Immunol.* 2007;37(4):935-45. doi:10.1002/eji.200636542.
34. Bert S, Ward EJ, Nadkarni S. Neutrophils in pregnancy: New insights into innate and adaptive immune regulation. *Immunology.* 2021;164(4):665-676. doi:10.1111/imm.13392.
35. Cockle JV, Gopichandran N, Walker JJ, et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preterm perinatal complications. *Reprod Sci.* 2007;14(7):629-45. doi:10.1177/1933719107304563.
36. Olson DM, Ammann C. Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour. *Front Biosci.* 2007;12:1329-43. doi:10.2741/2151.
37. Shantsila E, Wrigley B, Tapp L, et al. Immunophenotypic characterization of human monocyte subsets: possible implications for cardiovascular disease pathophysiology. *J Thromb Haemost.* 2011;9(5):1056-66. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04244.x.
38. Veenstra van Nieuwenhoven AL, Bouman A, Moes H, et al. Endotoxin-induced cytokine production of monocytes of third-trimester pregnant women compared with women in the follicular phase of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(4):1073-7. doi:10.1067/mob.2003.263.

39. Melgert BN, Spaans F, Borghuis T, et al. Pregnancy and preeclampsia affect monocyte subsets in humans and rats. *PLoS One*. 2012;7(9):e45229. doi:10.1371/journal.pone.0045229.
40. Groen B, van der Wijk AE, van den Berg PP, et al. Immunological Adaptations to Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *Sci Rep*. 2015;5:13618. doi:10.1038/srep13618.
41. Al-ofi E, Coffelt SB, Anumba DO. Monocyte subpopulations from pre-eclamptic patients are abnormally skewed and exhibit exaggerated responses to Toll-like receptor ligands. *PLoS One*. 2012;7(7):e42217. doi:10.1371/journal.pone.0042217.
42. Li C, Xiao M, Geng S, et al. Comprehensive analysis of human monocyte subsets using full-spectrum flow cytometry and hierarchical marker clustering. *Front Immunol*. 2024;15:1405249. doi:10.3389/fimmu.2024.1405249.
43. Faas MM, Spaans F, De Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Front Immunol*. 2014;5:298. doi:10.3389/fimmu.2014.00298.
44. Sureshchandra S, Marshall NE, Mendoza N, et al. Functional and genomic adaptations of blood monocytes to pregravid obesity during pregnancy. *iScience*. 2021;24(6):102691. doi:10.1016/j.isci.2021.102690.
45. Faas MM, de Vos P. Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats. *J Reprod Immunol*. 2017;119: 91–7. doi:10.1016/j.jri.2016.06.009.
46. Göhner C, Plüsch T, Faas MM. Immune-modulatory effects of syncytiotrophoblast extracellular vesicles in pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2017;60(1):S41–S51. doi:10.1016/j.placenta.2017.06.004.
47. Southcombe J, Tannetta D, Redman C, et al. The Immunomodulatory Role of Syncytiotrophoblast Microvesicles. *PLoS ONE*. 2011;6(5):e20245. doi:10.1371/journal.pone.0020245.
48. Ziegler SM, Feldmann CN, Hagen SH, et al. Innate immune responses to toll-like receptor stimulation are altered during the course of pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2018;128:30–7. doi:10.1016/j.jri.2018.05.009.
49. Koldehoff M, Cierna B, Steckel NK, et al. Maternal molecular features and gene profiling of monocytes during first trimester pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2013;99:62–8. doi:10.1016/j.jri.2013.07.001.
50. Xu H, Shi Q, Mo Y, et al. Downregulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in peripheral blood monocytes is associated with enhanced inflammation in preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):188. doi:10.1186/s12884-019-2340-5.
51. Богданова И.М., Болтовская М.Н. Функциональная и фенотипическая характеристика классических (M1) и альтернативно активированных (M2) макрофагов и их роль в течении нормальной и патологической беременности (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019;25(5):110–118. DOI: doi:10.1116/repro201925051110.
52. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1221:80–87. doi:10.1111/j. 1749-6632.2010.05938.x.
53. Zhang Y, Ma L, Hu X, et al. The role of the PD-1/PD-L1 axis in macrophage differentiation and function during pregnancy. *Hum Reprod*. 2019;34(1):25–36. doi:10.1093/humrep/dey347.
54. Mor G, Abrahams VM. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:119. doi:10.1186/1477-7827-1-119.
55. Care AS, Diener KR, Jasper MJ, et al. Macrophages regulate corpus luteum development during embryo implantation in mice. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3472–87. doi:10.1172/JCI60561.
56. Lash GE, Pitman H, Morgan HL, et al. Decidual macrophages: key regulators of vascular remodeling in human pregnancy. *J. Leukoc. Biol*. 2016;100(2):315–25. doi:10.1189/jlb.1A0815-351R.
57. Liu H, Zhang L. Decidual macrophage subsets and polarization puzzle during the human early pregnancy. *Front Immunol*. 2025;16:1610891. doi:fimmu.2025.1610891.
58. Nagamatsu T, Schust DJ. The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface. *Reprod Sci*. 2010;17(3):209–18. doi:10.1177/1933719109349962.
59. Petroff MG, Sedlmayr P, Azzola D, et al. Decidual macrophages are potentially susceptible to inhibition by class Ia and class Ib HLA molecules. *J Reprod Immunol*. 2002; 56 (1–2): 3–17.
60. Lombardelli L, Aguerre-Girr M, Logiodice F, et al. HLA-G5 induces IL-4 secretion critical for successful pregnancy through differential expression of ILT2 receptor on decidual CD4+ T cells and macrophages. *J Immunol*. 2013;191(7):3651–3662. doi:10.1186/s12948-016-0039-y.
61. Li C, Houser BL, Nicotra ML, et al. HLA-G homodimer-induced cytokine secretion through HLA-G receptors on human decidual macrophages and natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:5767–5772. doi:10.1073/pnas.0901173106.
62. Demir R, Kayisli UA, Seval Y. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta*. 2004;25(6):560–572. doi:10.1073/10.1016/j.placenta.2003.11.011.
63. Manning R, James CP, Smith MC, et al. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for preterm birth in high-risk women. *Scientific Reports*. 2019;9(1):11246. doi:10.1038/s41598-019-47756-7.
64. Amabebe E, Ogidi H, Anumba DO. Matrix metalloproteinase-induced cervical extracellular matrix remodelling in pregnancy and cervical cancer. *Reprod Fertil*. 2022;3(3):R177–R191. doi:10.1530/RAF-22-0015.
65. Sun F, Wang S, Du M. Functional regulation of decidual macrophages during pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2021;143:103264. doi:10.1016/j.jri.2020.103264.
66. Wei R, Lai N, Zhao L, et al. Dendritic cells in pregnancy and pregnancy-associated diseases. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110921. doi:10.1016/j.biopha.2020.110921.
67. Merad M, Sathe P, Helft J, et al. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:563–604. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-074950.
68. Bachy V, Williams DJ, Ibrahim MA. Altered dendritic cell function in normal pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2008;78(1):11–21. doi:10.1016/j.jri.2007.09.004.
69. Kwiatek M, Gęca T, Krzyżanowski A, et al. Peripheral Dendritic Cells and CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells in the First Trimester of Normal Pregnancy and in Women with Recurrent Miscarriage. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124747. doi:10.1371/journal.pone.0124747.
70. Ban YL, Kong BH, Qu X, et al. BDCA-1+, BDCA-2+ and BDCA-3+ dendritic cells in early human pregnancy decidua. *Clin Exp Immunol*. 2008;151(3):399–406. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03576.x.
71. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31: 387–411. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-100003.
72. Leno-Durón E, Mucoz-Fernández R, Olivares EG, et al. Liaison between natural killer cells and dendritic cells in human gestation. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(5):449–55. doi:10.1038/cmi.2014.36.
73. Blois SM, Freitag N, Tirado-González I, et al. NK cell-derived IL-10 is critical for DC-NK cell dialogue at the maternal-fetal interface. *Sci Rep*. 2017;7(1):2189. doi:10.1038/s41598-017-02333-8.
74. Kammerer U, Eggert AO, Kapp M, et al. Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN

- (CD209) in the decidua of early human pregnancy. *Am J Pathol*. 2003;162(3):887-96. doi:10.1016/S0002-9440(10)63884-9.
75. Karsten CM, Behrends J, Wagner AK, et al. DC within the pregnant mouse uterus influence growth and functional properties of uterine NK cells. *Eur J Immunol*. 2009;39(8):2203-14. doi:10.1002/eji.200838844.
76. Liu X, Zhao M, Yang X, et al. Toxoplasma gondii infection of decidual CD1c(+) dendritic cells enhances cytotoxicity of decidual natural killer cells. *Inflammation*. 2014;37(4):1261-70. doi:10.1007/s10753-014-9853-x.
77. Liu X, Jiang M, Ren L, et al. Decidual macrophage M1 polarization contributes to adverse pregnancy induced by Toxoplasma gondii PRU strain infection. *Microb Pathog*. 2018;124:183-190. doi:10.1016/j.micpath.2018.08.043.
78. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008;112(5):1557-69. doi:10.1182/blood-2008-05-078154.
79. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):601-10. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x.
80. Du MR, Guo PF, Piao HL, et al. Embryonic trophoblasts induce decidual regulatory T cell differentiation and maternal-fetal tolerance through thymic stromal lymphopoietin instructing dendritic cells. *J Immunol*. 2014;192(4):1502-11. doi:10.4049/jimmunol.1203425.
81. Wei R, Lai N, Zhao L, et al. Dendritic cells in pregnancy and pregnancy-associated diseases. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110921. doi:10.1016/j.biopha.2020.110921.
82. Wang J, Tao YM, Cheng XY, et al. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell activity in hypertensive disorders of pregnancy. *Mol Med Rep*. 2015;12(3):3781-3786. doi:10.3892/mmr.2015.3783.
83. Nagayama S, Shirasuna K, Nagayama M, et al. Decreased circulating levels of plasmacytoid dendritic cells in women with early-onset preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2020;141:103170. doi:10.1016/j.jri.2020.103170.
84. Wang J, Tao YM, Cheng XY, et al. Dendritic cells derived from preeclampsia patients influence Th1/Th17 cell differentiation in vitro. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(12): 5303-9.
85. Renoux VM, Zriwil A, Peitzsch C, et al. Identification of a human natural killer cell lineage-restricted progenitor in fetal and adult tissues. *Immunity*. 2015;43(2):394-407. doi:10.1016/j.immuni.2015.07.011.
86. Montaldo E, Del Zotto G, Della Chiesa M, et al. Human NK cell receptors/markers: a tool to analyze NK cell development, subsets and function. *Cytometry A*. 2013;83(8):702-13. doi:10.1002/cyto.a.22302.
87. Del Zotto G, Marcenaro E, Vacca P, et al. Markers and function of human NK cells in normal and pathological conditions. *Cytometry B Clin. Cytom*. 2017;92(2):100-114. doi:10.1002/cyto.b.21508.
88. Weng J, Couture C, Girard S. Innate and Adaptive Immune Systems in Physiological and Pathological Pregnancy. *Biology (Basel)*. 2023;12(3):402. doi:10.3390/biology12030402.
89. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*. 2006;12(9):1065-74. doi:10.1038/nm1452.
90. Rajagopalan S, Bryceson YT, Kuppusamy SP, et al. Activation of NK Cells by an Endocytosed Receptor for Soluble HLA-G. *PLoS Biol*. 2006;4(1):e9. doi:10.1371/journal.pbio.0040009.
91. Li W, Li H, Bocking AD, et al. Tumor necrosis factor stimulates matrix metalloproteinase 9 secretion from cultured human chorionic trophoblast cells through TNF receptor 1 signaling to IKBKB-NFKB and MAPK1/3 pathway. *Biol Reprod*. 2010;83(3):481-7. doi:10.1095/biolreprod.109.082578.
92. Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, et al. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Front Immunol*. 2018;9:2597. doi:10.3389/fimmu.2018.02597.
93. Brighton PJ, Maruyama Y, Fishwick K, et al. Clearance of Senescent Decidual Cells by Uterine Natural Killer Cells in Cycling Human Endometrium. *Elife*. 2017;6:e31274. doi:10.2353/ajpath.2009.080995.
94. Fraser R, Zenclussen AC. Killer Timing: The Temporal Uterine Natural Killer Cell Differentiation Pathway and Implications for Female Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:904744. doi:10.3389/fendo.2022.904744.
95. Lash GE, Otun HA, Innes BA, et al. Regulation of Extravillous Trophoblast Invasion by Uterine Natural Killer Cells Is Dependent on Gestational Age. *Hum Reprod*. 2010;25(5):1137-45. doi:10.1093/humrep/deq050.
96. Voogd L, van den Broek RL, van Wolfswinkel M, et al. HLA-E/peptide complexes differentially interact with NKG2A/CD94 and T cell receptors. *J Immunol*. 2025;214(4):595-605. doi:10.1093/jimmun/vkae068.
97. Wei XW, Zhang YC, Wu F, et al. The role of extravillous trophoblasts and uterine NK cells in vascular remodeling during pregnancy. *Front Immunol*. 2022;13:951482. doi:10.3389/fimmu.2022.951482.
98. Fu B, Zhou Y, Ni X, et al. Natural Killer Cells Promote Fetal Development through the Secretion of Growth-Promoting Factors. *Immunity*. 2017;47(6):1100-1113.e6. doi:10.1016/j.immuni.2017.11.018.
99. Manaster I, Mandelboim O. The Unique Properties of Human NK Cells in the Uterine Mucosa. *Placenta*. 2008;29(Suppl A):S60-6. doi:10.1016/j.placenta.2007.10.006.

Сведения об авторах

Сорокина Лея Евгеньевна – младший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; младший научный сотрудник, лаборатория цитологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. E-mail: leya.sorokina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1862-6816.

Красный Алексей Михайлович – к.б.н., зав. лабораторией цитологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. E-mail: alexred@list.ru. ORCID: 0000-0001-7883-2702.

Фомочкина Ирина Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой базисной и клинической фармакологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация. E-mail: fomochkina_i@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3065-5748.

Кан Наталья Енкиновна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. E-mail: kan-med@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5087-5946.

Поступила 16.04.2026.