

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Левкович М.А.<sup>1</sup>, Нефедова Д.Д.<sup>1</sup>, Цатурян Л.Д.<sup>2</sup>, Бердичевская Е.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: xlma@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: physiology@stgmu.ru;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», Краснодар, e-mail: emberd@mail.ru

---

В обзоре литературы с современных позиций рассмотрены механизмы, наблюдаемые при физиологической беременности и при ее невынашивании. Представлены различные гипотезы развития гестационного процесса. В частности, приведены факты, свидетельствующие о роли локальной иммуносупрессии в развитии беременности. При этом активное участие принимают антигены HLA класса, естественные клетки-киллеры, про- и противовоспалительные цитокины. При нормальном течении беременности цитокиновый баланс смещается в сторону иммуносупрессорных Th-2 цитокинов, ингибирующими реакции клеточного иммунитета. Представлены данные о роли воспалительной реакции в период ранней беременности, необходимой для обеспечения адекватной трансформации эпителия матки и удаления продуктов распада клеток. Обсуждается роль хемокинов, костимулирующих молекул, Th-17 и T-регуляторных клеток в генезе физиологического и осложненного течения беременности.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, иммунитет.

## SUMMARY IMMUNOLOGICAL ASPECTS MISCARRIAGE

Levkovich M.A.<sup>1</sup>, Nefedova D.D.<sup>1</sup>, Tsaturyan L.D.<sup>2</sup>, Berdichevskaya E.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: xlma@mail.ru;

<sup>2</sup>State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, e-mail: physiology@stgmu.ru;

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State University of Physical Culture, Sports and Tourism", Krasnodar, e-mail: emberd@mail.ru

---

In a review of the literature with contemporary positions on the mechanisms observed during physiological pregnancy and her miscarriage. It presents various hypotheses of gestation. In particular, we present evidence on the role of local immunosuppression in the development of pregnancy. This active participation of HLA class antigens, NKT cells, pro- and anti-inflammatory cytokines. In the normal course of pregnancy cytokine balance shifts toward immunosuppressive Th-2 cytokines, inhibiting the cellular immune response. The data on the role of the inflammatory response during early pregnancy, necessary to ensure the adequate transformation of the uterine epithelium and remove cellular debris. The role of chemokines, costimulatory molecules, Th-17 and regulatory T cells in the genesis of physiological and complicated pregnancy.

Keywords: pregnancy, miscarriage, immunity.

Невынашивание беременности (НБ) является актуальной проблемой современного акушерства и перинатологии, что определяется ее социальной и медицинской значимостью [2,8,9,10,12]. Частота НБ составляет 10–25 % всех беременностей, до 85 % которых приходится на долю первого триместра [6,8,14].

Новые знания о механизмах выкидыша необходимы для эффективных мероприятий, которые могут предотвратить данное осложнение беременности.

В последние годы прогресс в области иммунологии репродукции привел к большему

пониманию процессов имплантации и материнско-эмбриональных взаимодействий. Беременность является уникальным с точки зрения трансплантационной иммунологии феноменом «мирного сосуществования» материнского организма и семиаллогенного плода. Более 50 лет назад Питер Медавар предложил парадигму, почему плод, как полу-аллотрансплантат, не подвергается атаке материнской иммунной системы. Иммунная система матери играла основную роль в ответе на плодовые антигены и микроорганизмы, а эмбриональные ответы (плода и плаценты) считались ограниченными. Современные теории основаны на том что, для предотвращения материнского иммунного ответа против отцовских антигенов и успешного течения беременности, необходимо взаимодействие трофобласта и материнской иммунной системы [7].

Иммунная система является одной из наиболее важных систем, защищающих мать от вредных объектов окружающей среды и предотвращающих отторжение плода. Именно во время беременности, когда материнский иммунитет характеризуется признаками активации, он способен поднять тревогу, если это необходимо, для поддержания баланса в системе мать-плацента-плод. С другой стороны, плод может изменять направление иммунных реакций матери, обеспечивая уникальность иммунной системы во время беременности. Продемонстрировано, что иммунные взаимодействия плода и матери являются более сложным, по сравнению с трансплантацией аллотрансплантата [15].

Согласно современным представлениям, имплантация и плацентация требуют развития сильной воспалительной реакции, при этом происходит повреждение тканей эндометрия, формируются кровеносные сосуды для обеспечения адекватного кровоснабжения плаценты и плода [16].

Воспалительная среда необходима для обеспечения адекватной трансформации эпителия матки и удаления продуктов распада клеток. Таким образом, первый триместр беременности является про-воспалительной фазой. Вторая иммунологическая фаза беременности – период бурного роста и развития плода. Мать, плацента и плод симбиотичны и преобладающими иммунологическими функциями является индукция противовоспалительного иммунного ответа. Последняя иммунологическая стадия беременности перед родами характеризуется притоком иммунных клеток в миометрий, что способствует сокращению матки. Таким образом, беременность является как про-воспалительным, так и анти-воспалительным состоянием, в зависимости от ее срока [19].

Во время физиологической беременности децидуальная оболочка содержит большое количество иммунных клеток, таких как макрофаги, натуральные киллеры (NK-клетки) и регуляторные Т-клетки (Treg). 70 % децидуальных лейкоцитов – это NK-клетки, 20–25 % – макрофаги, 1,7% являются дендритными клетками, Т-лимфоциты составляют около 3–10 %

от децидуальных иммунных клеток [25]. В течение первого триместра NK-клетки, дендритные клетки и макрофаги проникают в децидуальную оболочку и накапливаются в месте вторжения клеток трофобласта. NK клетки имеют решающее значение для инвазии трофобласта в матке [4].

Существует ряд доказательств, что NK клетки матки регулируют ангиогенез в эндометрии, могут играть определенную роль в имплантации и ранней беременности [20], однако исследования [23] не выявили значимость NK для прогноза исхода беременности у женщин с привычным невынашиванием. В отсутствие NK-клеток, клетки трофобласта не в состоянии достичь эндометрия, нарушаются процессы созревания кровеносных сосудов, что ведет к прекращению беременности. Ключевым этапом формирования специфического иммунного ответа является активация T-клеток. Этот процесс является результатом распознавания презентированных антигенных пептидов в комплексе с молекулами HLA II класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток. В зависимости от силы антигенного сигнала происходит выбор типа клеточного ответа. Сильный сигнал приводит к экспрессии генов, характерных для Th-1 и к развитию T-клеточного ответа. При поступлении более слабых импульсов (или сигнала от дендритных клеток II типа) транскрипционные факторы определенного спектра активируют ген IL-4, происходит дифференцировка по Th-2 типу и развитие гуморального иммунного ответа [5,13].

Иммунология беременности является результатом интеграции сигналов и ответов, происходящих в материнской иммунной системе и плод-плацентарной иммунной системе. Сигналы, возникающие в плаценте, модулируются материнской иммунной системой в присутствии потенциально опасных агентов. Теория о том, что при беременности превалирует Th-2 тип иммунного ответа, а сдвиг в сторону цитокинов, продуцируемых лимфоцитами Th-1 типа, приведет к абортam или осложнениям беременности, поддерживается многими исследованиями. Посредством цитокинов и их рецепторов происходит взаимодействие между трофобластом и децидуальными клетками, что обеспечивает толерантность между организмом матери и плодом. Цитокины продуцируются трофобластическими и лимфомиелоидными клетками. Согласно теории иммуотрофизма успешность пролонгирования беременности зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Роль Th-1 цитокинов при невынашивании беременности объясняется эмбриотоксичными действием IFN-  $\gamma$  и TNF-  $\alpha$ . IL- 1 и TNF-  $\alpha$  регулируют апоптоз трофобластических клеток, продукцию протеаз, биосинтез простагландина и гормонов [1]. Ряд исследователей сообщают, что у женщин с невынашиванием беременности отмечается повышенный уровень провоспалительных цитокинов и увеличение частоты выявления естественных киллеров

(NK) в крови [3,11,18].

Цитокины Th-2 типа ингибируют простагландин и цитокиновую продукцию моноцитов, регулируют активацию моноцитов и Т-клеточную цитотоксичность. TGF- $\beta$  тормозит плацентарную дифференциацию и инвазию трофобласта, депозицию внеклеточного матрикса, продукцию цитокинов макрофагами. IL-4 обнаруживается на границе матери и плода на всех этапах беременности, продуцируется не только иммунными клетками плаценты, но и материнской децидуальной оболочкой, цитотрофобластом, эндотелиальными клетками, матери и плода. Продукция IL-4 увеличивается в процессе нормальной беременности. Прогестерон является известным индуктором IL-4, и вместе они действуют, ингибируя реакции Th1 во время беременности. IL-4 способствует поляризации антиген-стимулированных наивных Th-клеток в Th2-клетки-эффекторы посредством индукции снижения синтеза интерферона и редукции синтеза IL-12. IL-10 может экспрессироваться в плацентарных ворсинках трофобласта, кроме того, маточные NK-клетки, моноциты, и Tregs в децидуальной также являются важными его продуцентами [24]. IL-10 играет большую роль в направлении дифференциации Th-0 в Th-2 фенотип, оказывает ингибирующий эффект на продукцию простагландинов и цитокинов макрофагами, а также усиливает на клетках трофобласта экспрессию HLA-G молекул, необходимых для успешной имплантации эмбриона и поддержании активности Th-2-клеток. Синтез интерлейкина-10 (IL-10) впервые был определен в Th2 клетках, но более поздние исследования показали, что IL-10 также продуцируется не иммунными клетками. Иммунные клетки, которые продуцируют IL-10, включают субпопуляции Т-клеток, таких как Th1, Th2 и Th17, а также моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-клетки, гранулоциты, эозинофилы и тучные клетки, кератиноциты, эпителиальные клетки и опухолевые клетки. IL-10 в первую очередь оказывает свое противовоспалительное действие путем ингибирования провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , а также хемокинов [23], ингибирует презентацию антигена, блокируя экспрессию HLA II класса и ко-стимулирующие клетки, такие как CD80 и CD86 [24].

Документировано, что отсутствие толерантности плода в значительной степени опосредовано Th1 клетками. Их вербовка из крови матери в интерфейс матери и плода и синтез ими провоспалительных цитокинов в сочетании с уменьшением или отсутствием увеличения противовоспалительных цитокинов может привести к спектру осложнений беременности. Исследования [21] показали низкие уровни IL-10, IL-10-продуцирующих клеток и соотношения Th1 цитокинов/IL-10 у женщин с самопроизвольным абортом. В работе [17] отмечено, что низкие уровни циркулирующих противовоспалительных цитокинов в период раннего созревания были связаны с привычными выкидышами у

женщин. Оба IL-4 и IL-10 обеспечивают передачу сигналов между иммунными клетками, а также регулируют активацию и подавление обоих иммунных и не иммунных клеток. Противовоспалительные цитокины выполняют множество функций во время нормальной беременности путем содействия формированию плаценты, модуляции инвазии и дифференцировке трофобласта, процессов ангиогенеза и ингибирования провоспалительных цитокинов.

Снижение уровня IL-4 и IL-10 способствует персистирующему воспалению и в зависимости от уровня, срока беременности, и системных и локальных эффектов, может привести к спектру гестационных осложнений. Кроме того, TGF  $\beta$ , IL-10 и IL-4 способствуют генерации регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью, которые играют важную роль в успешной беременности. Однако другие исследователи выступают против этих утверждений [19]. Причина этих противоречивых результатов может быть связана с недостаточным количеством наблюдений, сделанных во время беременности, оценкой беременности как стабильного иммунологического состояния, тогда как в действительности имеется три различных иммунологических фазы, которые характеризуются различными биологическими процессами. Понимание механизмов иммунологии беременности позволит определить новые подходы к профилактике и терапии невынашивания беременности, которые принесут пользу матерям в различных клинических ситуациях.

### Список литературы

1. Газиева И.А. Нарушение иммунной регуляции на этапе плацентации как причина репродуктивных потерь / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, М.Н. Тарасова // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 102-107.
2. Кошелева Н.Г. Профилактика и лечение невынашивания беременности: учебное пособие и др.; под ред. Э.К. Айламазяна / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова. – СПб.:ООО «Изд-во Н-Л», 2009. – 76 с.
3. Левкович М.А. Роль про и противовоспалительных цитокинов и полиморфизма их генов при невынашивании беременности раннего срока / М.А. Левкович, В.А. Линде, Д.Д. Нефедова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 3(1). – С. 125-127.
4. Малышкина А.И. Роль IFN $\gamma$  в регуляции функциональной активности децидуальных естественных киллеров при беременности / А.И. Малышкина, Ю.С. Анциферова, Н.Ю. Сотникова // Иммунология. – 2010. – № 3. – С. 136-139.
5. Нефедова Д.Д. Иммунологические аспекты беременности / Д.Д. Нефедова, В.А.

- Линде, М.А. Левкович // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 16-21.
6. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности. – 2-е изд., испр. и доп., под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: StatusPraesens, 2009. – 480 с.
  7. Сельков С.А. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе / С.А. Сельков, А.В. Селютин, О.Н. Аржанова // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 22– 27.
  8. Серов В.Н. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей / В.Н. Серов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
  9. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: МИА, 2010. – 536 с.
  10. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. – 2-е изд. / В.М. Сидельникова. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 224 с.
  11. Сотникова Н.Ю. Роль IFN $\gamma$  в регуляции функциональной активности децидуальных естественных киллеров при беременности / Н.Ю. Сотникова, Д.Н. Воронин, Н.В. Крошкина, А.И. Малышкина, Ю.С. Анциферова, Е.А. Букина // Ж. «Иммунология». – 2010. – № 3 (31). – С. 136-139.
  12. Ушакова Г.А. Воспроизводство населения и репродуктивное здоровье женщин Кузбасса / Г.А. Ушакова, Л.Б. Николаева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 176 с.
  13. Чугунова А.А. Содержание основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток у беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом при лечении препаратами иммуноглобулинов / А.А. Чугунова, М.С. Зайнуллина, А.В. Селютин // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 30-35.
  14. Carp H.J.A. Epidemiology of recurrent pregnancy loss / H.J.A. Carp // Recurrent Pregnancy Loss. – London, UK: Informa Healthcare, 2007.
  15. Collins M.K. Dendritic cell entrapment within the pregnant uterus inhibits immune surveillance of the maternal/fetal interface in mice / M.K. Collins, C.S. Tay, A. Erlebacher // J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 119. – P. 2062–2073.
  16. Dekel N. Inflammation and implantation / N. Dekel, Y. Gnainsky, I. Granot, G. Mor // Am.J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 63. – P. 17–21.
  17. Ziganshina M.M. Time course of the cytokine profiles during the early period of normal pregnancy and in patients with a history of habitual miscarriage / M.M. Ziganshina, L.V. Krechetova, L.V. Vanko et al. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2013. – Vol. 154, N 3. – P. 385–387.
  18. King K. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage / K. King, S. Smith, M. Chapman, G. Sacks // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – P. 52-58.

19. Mor G. Macrophages and pregnancy / G. Mor, K. Koga // *Reprod. Sci.* – 2008. – Vol. 15. – P. 435–436.
20. Quenby S. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure / S. Quenby, H. Nik, B. Innes et al. // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24. – P. 45-54.
21. Rolle L. Cutting edge: IL-10-producing regulatory B cells in early human pregnancy / L. Rolle, M. Memarzadeh Tehran, A. Morell-Garcia // *Am.J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70, № 6. – P. 448–453.
22. Saraiva M. The regulation of IL-10 production by immune cells / M. Saraiva, A. O’Garra // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 170–181.
23. Tang A.W. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review / A.W. Tang, Z. Alfirevic, S. Quincy // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1971-1980.
24. Thaxton J.E. Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy / J.E. Thaxton, S. Sharma // *Am.J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63, № 6. – P. 482–489.
25. Wicherek L. The characterization of the subpopulation of suppressive B7H4 (+) macrophages and the subpopulation of CD25 (+) CD4 (+) and FOXP3 (+) regulatory T-cells in decidua during the secretory cycle phase, Arias Stella reaction, and spontaneous abortion – a preliminary report / Wicherek L., Basta P., Pitynski K. // *Am.J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 61. – P. 303–312.