

УДК 618.2/.3:612.017]-021.483:57.083.3

В.В. Панов, Ю.М. Дука

## Особливості функціонування імунологічної толерантності під час вагітності (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 76-86; doi 10.15574/PP.2023.93.76

**For citation:** Panov VV, Duka YuM. (2023). Features of the functioning of immunological tolerance during pregnancy (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 76-86. doi: 10.15574/PP.2023.93.76.

Вагітність — особливий стан у житті жінки, який достеменно можна вважати «імунологічним парадоксом», адже в організмі жінки росте генетично чужорідний плід. Незважаючи на безпосередній контакт між клітинами плодового походження (синцитіотрофобласт) і клітинами материнської імунної системи, які в надлишку знаходяться в децидуальній оболонці матки, відторгнення напівалогенного плода не відбувається. Стан сталої природної імунологічної толерантності, під час якого організм не відповідає на певні антигени, що експресуються клітинами трофобласта, за збереження здатності до імунологічної відповіді на інші імуногени — явище протилежне імунній відповіді, вона здобувається організмом у процесі його розвитку та генетично не детермінована.

**Мета** — проаналізувати етапність імунологічних змін у материнському організмі, спрямованих на розвиток і збереження вагітності, уточнити їхню роль у правильному перебігу хвиль плацентарної дисфункції та акушерських ускладнень, пов'язаних із нею.

Наведено огляд сучасної медичної літератури щодо процесів імунологічних змін під час інвазії трофобласта та плацентарної дисфункції в ранніх термінах вагітності. Для детальнішого розуміння проаналізовано вплив кожної ланки імунної відповіді у процесі розвитку імунної толерантності.

Встановлено, що для розвитку нормальної вагітності існує генетично запрограмований імунний механізм, що забезпечує зниження локальної та системної імунної відповіді до напівчужорідної імплантованої бластоцисти, ембріона та плода. Це досягається шляхом поетапного перебігу трьох фаз імунологічних зсувів: розгорнутий імунний конфлікт; пригнічення імунної відповіді та напружений імунний конфлікт. Фізіологічний перебіг гестації та розвитку плаценти, за якого дотримується баланс між процесами неопангенезу та апоптозу, забезпечується адекватною експресією молекул локусу HLA-G клітинами трофобласта, пригніченням цитотоксичних реакцій Th<sub>1</sub>-типу проти клітин плаценти з боку материнського організму. Проаналізовано зміни з боку цитокінової рівноваги, яка зміщується в бік імуносупресивних цитокінів, що пригнічують реакції клітинного імунітету і стимулюють вироблення блокуючих антитіл, кількісний склад яких можна вважати вирішальним у виношуванні генетично чужорідного плода.

Отже, формується відносний вторинний клітинний імунодефіцит, що обумовлено переважно дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 і пригніченням функціональної активності Т-клітинної ланки імунітету. Доведено, що порушення імунологічної толерантності, процесів розвитку інвазії трофобласта та ремоделювання судин, що контролюються імунною системою матері на локальному і системному рівнях, призводять до ранніх репродуктивних втрат, передчасних пологів, дисфункції плаценти, асоціюється із синдромом затримки розвитку плода, прееклампсією та іншими ускладненнями.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** імунологічна толерантність, прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни, плацентарна дисфункція, етапи імплантації, ангіогенні фактори, антиангіогенні фактори.

### Features of the functioning of immunological tolerance during pregnancy (literature review)

V.V. Panov, Yu.M. Duka

Dnipro State Medical University, Ukraine

Pregnancy is a special state in a woman's life, which can definitely be considered an «immunological paradox», because the growth of a genetically «alien» fetus takes place in a woman's body. Despite the direct contact between cells of fetal origin (syncytiotrophoblast) and cells of the maternal immune system, which are in excess in the decidual membrane of the uterus, rejection of the semi-allogeneic fetus does not occur. A state of permanent natural immunological tolerance, during which the body does not respond to certain antigens expressed by trophoblast cells, while maintaining the ability to respond immunologically to other immunogens is the opposite phenomenon of the immune response, it is acquired by the body during its development and is not genetically determined.

**Purpose** — to analyze the phasing of immunological changes in the mother's body, which are aimed at the development and preservation of pregnancy, to specify their role in the correct flow of placental waves, prevention of the development of placental dysfunction and obstetric complications associated with it.

A review of modern medical literature on the processes of immunological changes during trophoblast invasion and placentation in early pregnancy is given. For a more detailed understanding, the influence of each link of the immune response in the process of developing immune tolerance was analyzed.

It has been established that for the development of a normal pregnancy there is a genetically programmed immune mechanism that ensures a decrease in the local and systemic immune response to the semi-alien implanted blastocyst, embryo and fetus. This is achieved through the step-by-step course of three phases of immunological shifts: the unfolded immune conflict; suppression of the immune response and intense immune conflict. The physiological course of gestation and the development of the placenta, in which the balance between the processes of neoangiogenesis and apoptosis is maintained, is ensured by adequate expression of HLA-G locus molecules by trophoblast cells, inhibition of Th<sub>1</sub>-type cytotoxic reactions against placenta cells by the mother's body. Analyzed changes in the cytokine balance, which shifts towards immunosuppressive cytokines, which suppress cellular immune reactions and stimulate the production of blocking antibodies, the quantitative composition of which can be considered decisive when carrying a genetically foreign fetus.

Consequently, a relative secondary cellular immunodeficiency is formed, which is mainly due to a deficiency of circulating T-helper/inducers, a decrease in the CD4/CD8 immunoregulatory index and suppression of the functional activity of the T-cell immune system. It has been proven that impaired immunological tolerance, trophoblast invasion and vascular remodelling processes controlled by the maternal immune system at the local and systemic levels lead to early reproductive losses, premature birth, placental dysfunction, and are associated with fetal growth retardation syndrome, pre-eclampsia and other complications.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** immunological tolerance, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, placental dysfunction, stages of implantation, angiogenic factors, anti-angiogenic factors.

**Вступ**

**В**агітність — особливий стан у житті жінки, який достеменно можна вважати «імунологічним парадоксом», адже в організмі жінки росте генетично чужорідний плід. Незважаючи на безпосередній контакт між клітинами плодового походження (синцитіотрофобласт) і клітинами материнської імунної системи, які в надлишку розташовані в децидуальній оболонці матки, напівалогенний плід не відторгається [45].

Отже, вагітність можна охарактеризувати як стан сталої імунологічної толерантності, під час якого організм не відповідає на певні антигени, що експресуються клітинами трофобласта, за збереження здатності до імунологічної відповіді на інші імуногени. Природна імунологічна толерантність — явище, протилежне імунній відповіді, яке здобувається організмом у процесі його розвитку та генетично не детерміноване.

**Мета** дослідження — проаналізувати етапність імунологічних змін у материнському організмі, спрямованих на розвиток і збереження вагітності; уточнити їхню роль у правильному перебігу хвиль плацентарної профілактики розвитку плацентарної дисфункції та акушерських ускладнень, пов'язаних із нею.

**Фази імунологічних змін під час вагітності**

Імунологічний стан під час вагітності слід поділити на три фази, що мають характерні особливості:

1. Розгорнутого імунного конфлікту.
2. Пригніченої імунної відповіді.
3. Напруженого імунного конфлікту.

*На етапі ранньої імплантації* характерним є розвиток запального процесу, що супроводжується підвищенням вмісту макрофагів, лімфоцитів і мастоцитів у базальному шарі ендометрія; відбувається пошкодження тканин ендометрія, формуються кровоносні судини для забезпечення повноцінного кровопостачання плаценти та плода — *прозапальна фаза*. Для запобігання відторгненню плода необхідно усунути надмірну запальну реакцію. Цей процес регулюється фетальною одиницею і, зокрема, екстраворсинчастим трофобластом. Контроль над дотриманням балансу ангіогенних та антиангіогенних, апоптичних та антиапоптичних факторів у тканині хоріона і плаценти в процесі імплантації належить клітинам імунної системи, діючи опосередковано через секрецію про- і протизапальних цитокінів.

*Під час другої імунологічної фази*, яка триває протягом II і III триместрів вагітності, відбувається подальше накопичення імунорегуляторних клітин у децидуальному шарі плаценти (макрофаги, лімфоцити, гранулоцити), однак переважають реакції протизапальної імунної відповіді, а система «мати–плацента–плід» працюють симбіотично. Але такий стан не можна вважати імунодепресивним, адже здатність до розвитку імунної реакції на будь-які інші чужорідні антигени зберігається.

*Під час третьої імунологічної фази*, що настає безпосередньо перед пологами, відбувається активний приплив імунних клітин, зокрема деградуючих форм мастоцитів, а цитокіновий профіль зміщується на користь переважання прозапальних факторів [24].

Для нормальної імплантації бластоцисти і подальшого розвитку ембріона та плода ключовими є саме локальні регуляторні впливи з боку імунної системи матері. На ранніх етапах вагітності в материнській децидуальній оболонці, що безпосередньо контактує з трофобластом, розташована велика кількість Т-лімфоцитів, макрофагів, натуральних кілерів (НК-клітини). Зокрема, 70% децидуальних лейкоцитів становлять НК-клітини, макрофаги — до 20–25%, дендритні клітини — 1,7%, Т-лімфоцити — 3–10% від загальної кількості децидуальних імунних клітин. Протягом I триместру НК-клітини, дендритні клітини і макрофаги проникають у децидуальну оболонку і накопичуються в місці вторгнення клітин трофобласта, де вирішальне значення для інвазії трофобласта в матці мають НК-клітини. Кількість децидуальних НК-клітин поступово протягом вагітності зменшується, на відміну від рівня макрофагів, що залишається стабільно високим [30,34].

За сучасними даними, захист плода від агресії імунної системи матері забезпечується такими механізмами:

- Відсутність обох класичних класів молекул головного комплексу гістосумісності та синтез некласичних молекул С, Е, G.
- Системна імуносупресія.
- Імунні та інші запальні клітини.
- Гормони, фактори росту, цитокіни.
- Система Fas-ліганд / Fas-рецептор.
- Експресія білків, що регулюють комплекс.

**Молекули локусу HLA-G**

Толерантність імунної системи матері відносно напівалогенного плода та інгібування ци-

тотоксичної імунної відповіді забезпечує фізіологічний перебіг вагітності. Молекули локусу HLA-G, що експресуються клітинами екстравельозного трофобласта, здатні його захистити, завдяки супресії імунної відповіді та ініціації імунологічної толерантності системи «мати-плацента-плід», сприяти інвазії цитотрофобласта та формування плаценти [18,27,33].

Молекули локусу HLA-G, експресовані на клітинах трофобласта, з'єднуються з різними рецепторами, регулюють активність клітин імунної системи матері [15]. Доведено, що клітини трофобласта не викликають імунної відповіді (за фізіологічного перебігу вагітності), опосередкованої цитотоксичними Т-лімфоцитами. Цей факт обумовлено тим, що на поверхні клітин синцитіотрофобласта не експресують класичні молекули HLA-I класу, але експресують молекули локусу HLA-G. Клітини, які не експресують молекул HLA, можуть піддаватися цитотоксичній дії NK-клітин. Також доведено, що зниження експресії молекул локусу HLA-G клітинами плаценти при гестозі може спричинити активацію NK-клітин [46].

Перебуваючи як у розчинній, так і в мембранній формі молекули локусу HLA-G ініціюють секрецію цитокінів клітинами імунної системи. Інвазія клітин цитотрофобласта супроводжується активацією цитотоксичних лімфоцитів і NK-клітин, які, секретуючи цитокіни, зокрема  $\gamma$ -інтерферон (IFN- $\gamma$ ), індукують експресію молекул локусу HLA-G на поверхні клітин цитотрофобласта. Молекули локусу HLA-G можуть безпосередньо пригнічувати проліферацію CD4+ Т-лімфоцитів і цитотоксичні ефекти CD8+ лімфоцитів та натуральних кілерів. Інтерлейкін (IL) 10, що продукується як плацентарними макрофагами, так і самими децидуальними лімфоцитами, посилює експресію молекул локусу HLA-G клітинами трофобласта. IL-10 також збільшує експресію FLICE-інгібуючого білка (FLIP) у клітинах трофобласта і експресію ліганда до рецептора суперсімейства TNF- $\alpha$  (FasL) на їхній поверхні. Таким чином, ці молекули забезпечують зниження цитотоксичної активності лімфоцитів, що запобігає ембріотоксичним ефектам протягом усієї вагітності [16,23,47].

Гуморальна ланка імунітету за фізіологічної вагітності суттєвих змін не зазнає, про що можна свідчити, виходячи з концентрації імуноглобулінів (Ig) класів А, М і G (натуральні антитіла) у сироватці крові в період гестації,

які суттєво не змінюються. Виявлене зниження концентрації IgG у крові жінок наприкінці вагітності відбувається в результаті їхнього трансплацентарного переходу до плода [8].

За нормальної вагітності імплантація плодового яйця і плацентація спричиняють активацію системи комплементу класичним шляхом зі збільшенням концентрації їхніх білків у сироватці крові. У III триместрі вагітності зростає концентрація факторів С3, С4d, С9, sC5b-9, анафілатоксинів і регулюючого чинника Н [8,24].

### Лімфоцити та NK-клітини

У перші тижні вагітності популяція лімфоцитів децидуальної оболонки представлена CD56+NK-клітинами (80%), Т-лімфоцитами CD3+ (10%) і CD14+ макрофагами (10%). Ці клітини, накопичуючись у значній кількості в місці імплантації, забезпечують модулювання імунної відповіді матері щодо плаценти.

Децидуальні NK-клітини (dNK), які є важливим компонентом ланки вродженого імунітету, походять із CD34+ гематопоетичних клітин-попередників [29]. NK-клітини є високоспеціалізованою популяцією великих гранулярних лімфоцитів, що мають цитотоксичну активність і здатні до продукції різних цитокінів та хемокинів у відповідь на стимуляцію з боку клітин-мішеней або прозапальних цитокінів [26,46]. Активація натуральних кілерів визначається балансом сигналів, що надходять у клітину через систему мембранних рецепторів, до якої входять як рецептори, що активують, так і ті, що пригнічують активність NK-клітин.

У периферичній крові циркулює переважно субпопуляція NK-клітин із фенотипом CD56dimCD16+, яка становить до 90% усіх периферичних натуральних кілерів [28]. Встановлено, що саме ця субпопуляція має виражену цитотоксичну активність. NK-клітини, що інфільтрують децидуальну оболонку плаценти в ранні терміни гестації, на відміну від периферичних NK-клітин, мають фенотип CD56brightCD16- та унікальний транскрипційний профіль і функції, менш виражену цитотоксичність [35].

Децидуальні натуральні кілери можуть утворюватися кількома шляхами: за рахунок переходу NK-клітин із периферичної крові, тобто CD56brightCD16-клітини локально диференціюються в dNK-клітини в умовах взаємодії з клітинами мікрооточення; дозрівання з NK-клітин ендометрія у відповідь на вплив

прогестерону, IL-15 та інших факторів, пов'язаних із вагітністю; диференціюються з гематопоетичних попередників (CD34+), присутніх у децидуальній оболонці у відповідь на децидуально-стромальні фактори [5,8,12,41].

Достеменно відомо, що успішний розвиток вагітності багато в чому залежить від змін у спіральних артеріях, так званого ремоделювання спіральних артерій, а також формування та функціонування фетоплацентарного комплексу. Плацентація характеризується прикріпленням ворсин хоріона до материнської базальної децидуальної оболонки та встановленням функціонального кровотоку [48].

Упродовж усього періоду інвазії генетично відмінні клітини трофобласта перебувають у тісній взаємодії з популяцією децидуальних НК-клітин, які відіграють одну з провідних ролей у капілярно- та ангиогенезі, модифікації спіральних артерій, регулюють глибину інвазії трофобласта під час вагітності.

**У ремоделюванні спіральних артерій можна розрізнити два етапи:**

На першому етапі відбуваються втрата м'язово-еластичної структури та утворення щілин в ендотеліальному клітинному шарі. Цей процес здійснюється у відсутності клітин трофобласта, але за наявності dNK і макрофагів, що підтверджує важливу роль цих імунних клітин на першому етапі ремоделювання спіральних артерій.

На другому етапі трофобласт ембріона, зокрема ендovasкулярний (частина трофобласта, що проникає у просвіт судин плацентарного ложа матки), залучається до артерій, миттєво замінюючи характер мікрооточення ендотелію, що вистилає судини в децидуальній оболонці матки та частково в міометрії. У цей час можна виявити, як і на першому етапі, велику кількість dNK-клітин в оточенні спіральних артерій, що підтверджує їхню участь у здійсненні другого етапу ремоделювання спіральних артерій [7,47].

Враховуючи дані результатів досліджень, децидуальні натуральні кілери беруть участь в інвазії трофобласта в якості антигенпрезентуючих клітин, на поверхні яких виставляється антиген, зв'язаний з білками головного комплексу гістосумісності (МНС), активують фагоцитоз, секретують цитокіни та модулюють імунологічні взаємодії між клітинами на кордоні між матір'ю та плодом. Т-клітини

і децидуальні клітини завжди вважалися критичними клітинами регуляції імунного балансу. Дисбаланс між цими клітинами або їхні функціональні зміни можуть призводити до виникнення патології вагітності, у тому числі прееклампсії, затримки росту плода, звичного невиношування вагітності, рекурентних інфекцій [4].

Встановлено, що одна з основних функцій dNK-клітин – продукція цитокінів, факторів росту, ангиогенних факторів тощо. Так, уже в 90-х роках ХХ століття з'ясовано, що децидуальні натуральні кілери виробляють різні цитокіни, зокрема TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  і IFN- $\gamma$ , а також макрофагальний колонієстимулюючий фактор (M-CSF) або гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF). У пізніших дослідженнях виявлено, що dNK-клітини також виробляють ангиогенні фактори: фактор росту ендотелію судин С (VEGF-C), плацентарний фактор росту (PIGF), ангиопоетин-1 і протеази, такі як металоматрична протеаза (MMP).

Функція dNK-клітин, діючи аутокринно, за існуючими даними, регулює експресію рецепторів самих натуральних кілерів, таких як NKG2A, LILRB1, і рецепторів сімейства KIR. Ці рецептори зв'язуються з унікальними формами HLA класу I, HLA-C, E і G, експресованими екстравельозним трофобластом [9].

НК-клітини відіграють важливу роль у захисті плода від інфекційних агентів і регуляції імунної відповіді. Вони продукують цілий ряд цитокінів, що впливають на формування тканини плаценти: G-CSF, GM-CSF, M-CSF і фактор інгібує лейкемію (LIF), стимулюючи зростання трофобласта. LIF, своєю чергою, також стимулює процес імплантації.

Водночас НК-клітини продукують фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), який може мати негативний регулятивний ефект на процес імплантації та інвазії трофобласта. НК-клітини, локалізовані в матці, мають імуномодулюючий ефект на клітини плаценти за рахунок секреції таких цитокінів, як glycodelin і galectin-1, що мають інгібуючі властивості. Galectin-1 має здатність інгібувати проліферацію Т-лімфоцитів, знижувати секрецію TNF- $\alpha$ , IL-2 та IFN- $\gamma$  активованими Т-лімфоцитами і знижувати продукцію IL-12 активованими макрофагами [7].

Під час вагітності та раннього післяпологового періоду субпопуляції Т-клітин перифе-

ричної крові змінюються. З початку вагітності та протягом усього її терміну абсолютна кількість Т-клітин (CD3) та їхніх основних різновидів (CD4 і CD8) зменшується. У післяпологовому періоді кількість Т-клітин у крові підвищується. Ці зміни відображають загальну імуносупресію в організмі матері під час вагітності. Однак говорити про вагітність як про імунодефіцитний стан навряд чи можна, оскільки, незважаючи на стан імуносупресії, у вагітної збережена динамічна антигенспецифічна імунна відповідь Т-лімфоцитів. Значна кількість проліферуючих клонів Т-лімфоцитів у крові вагітної чітко визначається вже на 9–10-му тижні. Ці зміни досягають максимуму у II триместрі вагітності. Після 30 тижнів вагітності кількість клонів, що проліферували, зменшується і повністю нормалізується до моменту пологів [40]. Під час вагітності відбувається сенсibiliзація цитотоксичних Т-лімфоцитів матері до успадкованих від батька антигенів тканинної сумісності. Водночас у плаценті виявлено Т-лімфоцити, що увійшли в апоптоз. Описано також загибель антигенспецифічних Т-лімфоцитів протягом вагітності. Ймовірно, материнська імунна система розпізнає чужорідні антигени плода, але клітини трофобласта здатні індукувати апоптоз таких лімфоцитів. Толерантні Т-лімфоцити, що уникнули загибелі під час вагітності, можуть відновлювати здатність відповіді на батьківські антигени. Одним із можливих механізмів забезпечення толерантності материнських Т-лімфоцитів може бути Fas/FasL-опосередкований апоптоз. Так, встановлено, що за фізіологічної вагітності клітини трофобласта експресують FasL, а децидуальні CD45+ лейкоцити експресують Fas. Перебуваючи як у розчинній, так і в мембранній формі молекули локусу HLA-G можуть ініціювати загибель CD8+ лімфоцитів, що взаємодіяли з батьківськими антигенами [11,16].

Під час вагітності кількість лімфоцитів поступово збільшується, а абсолютна кількість Т- і В-лімфоцитів має тенденцію до динамічних змін, хоча їх співвідношення істотно не змінюється. У ранні терміни гестації абсолютна кількість Т-клітин (CD3+) зменшується, тоді як імунорегуляторні субпопуляції лімфоцитів (CD4+ і CD8+) змінюються різноспрямовано: відбувається відносне зниження числа Т-хелперів і збільшення числа Т-супресорів/кілерів, що призводить до зниження імунорегулятор-

ного індексу. Такий стан системної імунної відповіді встановлюється вже в I триместрі вагітності і триває до останніх її тижнів [3]. Поряд з цим, у міру прогресування вагітності відбувається незначуще для імуномодуляції підвищення кількості лімфоцитів. Подальші зміни материнської імунної системи ведуть до активації прогестеронових рецепторів децидуальних клітин і CD8+-лімфоцитів, які в разі достатнього рівня прогестерону синтезують прогестерон-індукований блокуючий фактор (PIBF) [47].

Прогестерон-індукований блокуючий фактор діє на НК-клітини, змінюючи імунну відповідь матері на напівалогенний ембріон у відношенні менш активних dNK-клітин – великих гранулярних лімфоцитів, що несуть маркери CD56+CD16. Імунна відповідь матері буде реалізовуватися через цитокиновий профіль Th<sub>2</sub>, які мають регуляторні властивості – IL-3, IL-4, IL-10 і IL-13. У разі низького рівня ендogenous прогестерону або за наявності аномалій рецепторів до прогестерону, концентрація PIBF буде знижена, а імунна відповідь материнського організму на трофобласт буде зміщена у бік активованих цитотоксичних клітин-кілерів і реалізується через цитокиновий профіль Th<sub>1</sub>: продукція так званих абортogenous цитокінів (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1 і IL-6). Ці прозапальні цитокіни мають пряму ембріотоксичну дію, але також обмежують і інвазію трофобласта. Крім того, висока місцева концентрація прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що призводить до тромбозу децидуальних судин, інфарктів трофобласта, його відшарування та розвитку ранніх репродуктивних втрат.

У разі фізіологічного перебігу вагітності, починаючи з ранніх термінів, серед Т-лімфоцитів значну частку становлять Th<sub>2</sub>, які пригнічують реакції клітинного імунітету та перемикають гуморальну ланку імунітету на продукцію IgG. Швидкість їхнього синтезу залежить від рівня плацентарного IL-6, який має прозапальну цитокинову дію: за його нормального рівня збільшується продукція IgG, які мають протекторну дію щодо напівалогенного ембріона щодо імунної системи матері [24].

Протизапальні цитокіни, синтезовані клітинами децидуальної тканини, сприяють інвазії та розвитку трофобласта, стимулюють стероїдогенез. Локальні зміни кількості та функ-

ціонування лімфоцитів Th<sub>2</sub> відбуваються під впливом прогестерону, концентрація якого з перших днів вагітності зростає. Продукція IL-4 і IL-10 пригнічує активність Th<sub>1</sub>, що призводить до зменшення синтезу IL-2, IFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$ , тобто тих цитокінів, які негативно впливають на розвиток вагітності з імовірністю відторгнення заплідненої яйцеклітини [47].

Найбільша кількість IL-4 синтезується за рахунок імунних клітин плаценти, клітинами материнської децидуальної оболонки, цитотрофобластом та ендотеліальними клітинами спіральних артерій матки. Продукція клітинами плаценти трансформуючого фактора росту бета (TGF- $\beta$ ) викликає потужну імуносупресію НК-клітин, що нівелює їхній потенціал до можливого переривання вагітності.

Лімфоцити Th<sub>1</sub> активують В-лімфоцити, сприяючи синтезу IgG2, які діють цитотоксично щодо клітин трофобласта. Цитокіни профілю Th<sub>1</sub> (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) порушують розвиток ембріона і зростання трофобласта та антагоністично пригнічують продукцію цитокінів макрофагами. У разі високої концентрації цитокінів профілю Th<sub>1</sub>, що виробляються клітинами плаценти, відбувається їхній перехід у системний кровотік матері, що викликає системну імуносупресивну відповідь щодо активації факторів природного імунітету [8].

#### **Цитокіновий баланс**

Ключовим аспектом для фізіологічного перебігу вагітності є баланс між про- і проти-запальними цитокінами. На початковому етапі гестації ініціація процесів неангіогенезу та кровопостачання ендометрія відбувається за рахунок продукції цитокінів, що є одним із найважливіших аспектів для успішної імплантації та плацентазії [13]. Прозапальні цитокіни, синтезуючись у незначній кількості, забезпечують динамічну рівновагу між процесами інвазії трофобласта та його відторгнення. Своєю чергою, протизапальні цитокіни обумовлюють формування плаценти, сприяють процесам неангіогенезу в ній, модуляції інвазії та диференціювання трофобласта, пригнічуючи синтез прозапальних цитокінів [38].

У ранні терміни вагітності ключове значення має активація цитокін-опосередкованої супресії, що обумовлена зміщенням цитокінового балансу в бік продукції цитокінів профілю Th<sub>2</sub>. Це призводить до інгібіції простагландинів і продукції прозапальних цитокінів моноцитами, регулюючи їхню активність і Т-обу-

мовлену цитотоксичність. Визначне значення в цей період вагітності мають IL-4 і IL-10, які сприяють генерації регуляторних Т-клітин із супресорною активністю. Пригнічення активності реакцій Th<sub>1</sub> обумовлене дією IL-4, що зокрема, призводить до зниження синтезу IFN- $\gamma$  і IL-12. Поступове підвищення в крові концентрації IL-10 дає протективний вплив експресії молекул HLA-G на клітинах трофобласта, що необхідно для успішної імплантації ембріона [8].

У разі зниження рівня IL-4 і IL-10 ініціюється розвиток запального процесу, адже прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) не зустрічають антагоністичного впливу. Залежно від ступеня дефіциту цих цитокінів, терміну вагітності, а також системних і локальних ефектів можуть розвиватися різноманітні гестаційні ускладнення, у тому числі прееклампсія [36].

Після 37 тижнів фізіологічної вагітності підвищується концентрація прозапальних цитокінів і передусім IL-6, за одночасного збереження рівня TNF- $\alpha$  у сироватці крові, а рівень протизапального цитокіну IL-10 знижується [47]. У разі порушення цієї закономірної перебудови цитокінового балансу в бік прозапального спектра цитокінового профілю в цьому терміні гестації можливий розвиток ускладнень пологового процесу [18,49].

#### **Дендритні клітини**

У децидуальній оболонці матки протягом усієї вагітності розташовані CD83+ зрілі дендритні клітини, CD83- незрілі клітини з фенотипом DC-SIGN+CD14+ або DC-SIGN-CD14-DEC-205+, CD14+ макрофаги. Ці клітини розташовані в безпосередній близькості до клітин цитотрофобласта, залозистого епітелію матки та кровоносних судин матки. Імовірно, що саме вони відіграють ключову роль у матковому і плацентарному гомеостазі, визначаючи активність інших імунокomпетентних клітин. Порівняно з моноцитами ці клітини здатні спонтанно секретувати протизапальні цитокіни, такі як IL-10 і трансформуючий ростовий фактор  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), а набувають імуносупресивних властивостей децидуальні дендритні клітини і макрофаги в результаті їхньої взаємодії з молекулами локусу HLA-G, експресованими на поверхні клітин трофобласта. При цьому пригнічення їхньої життєздатності не відбувається, а секреція TGF- $\beta$ 1 збільшується [13,21,22,31,42].

### Роль децидуальних макрофагів

Значну роль у розвитку імунологічної толерантності відіграє діяльність макрофагів і моноцитів, які слугують одними з основних антигенпрезентуючих клітин. У структурі загальної кількості клітин організму людини вони становлять до 15% [10]. Моноцити походять з CD34+ мієлоїдних клітин-попередників гемопоєзу, певний час циркулюють у системі кровообігу та переходять до різних тканин організму, у яких проходять такі етапи розвитку до стану тканинних макрофагів [15].

Після диференціації моноцитів у макрофаги останні набувають певних особливостей [8,28]:

- клітини значно збільшуються в розмірах (залежно від виду — до 50 мкм), видозмінюються структури комплексу Гольджі та збільшується кількість лізосом, піноцитозних везикул і мітохондрій;

- відбувається структурна перебудова цитоплазматичної мембрани з підвищенням кількості мікроворсинок, на якій зростає щільність рецепторів до IgG і C3b- компонента комплексу;

- збільшується метаболічна активність клітин, активність дихальних і лізосомальних ферментів зростає за одночасного зменшення кількості пероксидази;

- зростають прояви адгезії та підвищується активність піно- і фагоцитозу.

Активація макрофагів може відбуватися двома шляхами:

*Перший, класичний*, відбувається за рахунок впливу на макрофаги активованих лімфоцитів Th<sub>1</sub> [8]. Ці лімфоцити синтезують цитокини прозапального профілю (передусім INF-γ); одночасно на їхній мембрані експресується ліганд CD40. Зв'язуючись з конгруентними мембранними рецепторами макрофагів відбувається активація останніх, за рахунок чого суттєво підвищуються захисні властивості проти патогенних агентів та підвищується здатність стимулювати імунну відповідь. На мембрані активованих макрофагів підвищується швидкість експресії CD40 і рецепторів до TNF-α, синтез якого самими макрофагами значно зростає. Своєю чергою, цей цитокін впливає на рецептори, розташовані на поверхні макрофагів, із подальшою їхньою активацією — аутокринна регуляція [6,10,25,28].

Активовані макрофаги поділяють на субпопуляції M1 і M2, які відповідають класифікації активованих Т-лімфоцитів на типи (Th<sub>1</sub> і

Th<sub>2</sub>), що обумовлює зв'язок макрофагів певного фенотипу з реалізацією шляху імунної відповіді [19,20]. Активованій класичним шляхом макрофаг належить до субпопуляції M1, а клітини цього фенотипу — активні продуценти прозапальних цитокінів (TNF-α, INF-γ, IL-1, IL-6, IL-12, IL-23), безпосередньо функціонують як індукторні ефекторні клітини в реакціях Th<sub>1</sub> [8,20,25,30].

*Другий, альтернативний*, шлях активації макрофагів (M2) має імуномодулюючий і тканинний ремодельюючий фенотип та відбувається під дією протизапальних цитокінів IL-4, IL-10, IL-13, імунних комплексів, вітаміну D<sub>3</sub>, глюкокортикоїдів [7,44]. Активовані M2-макрофаги, своєю чергою, активують імунні реакції Th<sub>2</sub>, що мають протекторні властивості щодо вагітності.

Слід зазначити, що існування двох субпопуляцій макрофагів не свідчить про абсолютну відмінність цих клітин один від одного. Дійсно, існують макрофаги, що мають певні функціональні відмінності, за яких одні клітини переважно стимулюють запальні реакції, а інші — посилюють регенерацію тканин після їхньої альтерації запальним процесом. Але як M1, так і M2 макрофаги зберігають здатність до активної відповіді на різноманітні стимули незалежно від первинної диференціації та її ступеня — пластичність макрофагального фенотипу [8,25,32].

Фізіологічний перебіг вагітності забезпечується толерантністю імунної відповіді на напівалогенний плід, що виникає як результат пригнічення її цитотоксичної складової. Натепер питання про походження плацентарних макрофагів не має остаточного вирішення. З початку нідації макрофаги диференціюються з мезенхімальних клітин строми ворсин хоріона, однак вже після 4–5-го тижня вагітності попередники плацентарних макрофагів утворюються в жовтковому мішку та печінці плода. Саме це може слугувати однією з імовірних причин їхньої фенотипової та функціональної гетерогенності [8].

Морфологічно плацентарні макрофаги являють собою великі клітини (10–40 мкм) округлої, еліпсоїдної або неправильної форми з ексцентрично розташованим ядром; у їхній вакуалізованій цитоплазмі наявні рибосоми та полісоми, недостатньо розвинений комплекс Гольджі, мітохондрії мають добре виражені кристи, міститься значна кількість фагосом,

мікропіноцитозних везикул та електронно-щільних гранул лізосомального походження [8,15]. На їхній цитоплазматичній мембрані мають місце мікрворсинки, ламелоподії, що функціонально здатні взаємодіяти з позаклітинним матриксом і клітинами, що їх оточують [28].

Плацентарні макрофаги розташовуються вільно посеред колагенових волокон і всередині стромальних каналів, мають здатність мігрувати через їхні стінки [28]. Функціональна пластичність макрофагів, їхня здатність до швидкого реагування на зміни мікрооточення, динамічна перебудова профілю цитокінового синтезу та зміна характеру антигенпрезентації пояснює ефективну імунomodulяцію в організмі вагітної жінки та відіграє значну роль у процесі формування толерантності до напівалогенного плода, інвазії трофобласта та ремоделювання спіральних артерій, що має вирішальне значення для розвитку фізіологічної вагітності [28,44].

Збільшення кількості макрофагів децидуальної оболонки пояснюється міграцією моноцитів із периферичної крові до ендометрію та децидуї під контролем хемокінів CCL2(MCP-1), CCL3(MIP-1 $\alpha$ ), CCL5(RANTES), CXCL16, M-CSF, які секретуються клітинами децидуї, натуральними кілерами і клітинами трофобласта. Ці хемокіни, своєю чергою, контактують із рецепторами VEGF-R1 (Flt-1) на поверхні моноцитів, підсилюючи експресію інтегринів (CD11a, CD11b, CD18, CD51), mPНК, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP-1, IL-8, MIP-1 $\beta$ , стимулюючи процес їхньої трансендотеліальної міграції [8,10,15,28].

Найважливішим аспектом успішного результату інвазії трофобласта є утворення сприятливого мікрооточення в децидуальній оболонці матки. Дані численних досліджень підтверджують, що для успіху імплантації бластоцисти необхідна посилена продукція прозапальних цитокінів і хемокінів, а зменшена інтенсивність запальної реакції пов'язана з дефектами імплантації [43]. Провідну роль у продукції хемокінів, цитокінів, ростових та інших факторів належить плацентарним (децидуальним) макрофагам. Саме ці клітини здатні суттєво змінювати цитокіновий баланс у мікрооточенні клітин хоріона. Децидуальні макрофаги розташовані в тісному контакті з клітинами трофобласта та фетальними капілярами і вже на 4-му тижні вагітності визначаються близько ворсин хоріона, зберігаючи високу концентрацію в плаценті протягом усієї вагітності. Доведено, що макрофаги забезпечують інвазію трофобласта, а та-

кож індукцію, контроль і завершення процесів ангиогенезу та апоптозу, забезпечуючи формування судинного дерева плаценти та видаляючи апоптичні клітини. До кінця I триместру вагітності макрофаги визначаються у стромі, що оточує екстравільозний трофобласт, беручи активну участь у ремоделюванні спіральних артерій [2,33].

Децидуальні макрофаги продукують прозапальні цитокіни (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8), ростові та проангіогенні фактори (VEGF, фактор росту фібробластів (bFGF), GM-CSF, M-CSF), активні форми кисню, антиангіогенні фактори (тромбоспондин-1 (TSP-1), TNF- $\alpha$ , IL-1, інтерферон- $\gamma$ -індуцибельний білок (IP-10), TGF- $\beta$ , монокін, що індукується  $\gamma$ -інтерфероном (M)).

Плацентарні макрофаги за рахунок секреції цитокінів не тільки змінюють цитокіновий баланс навколо клітин ендотелію, але й активно самостійно впливають на всі етапи ангиогенезу та розвитку плаценти. Через секрецію VEGF (у I триместрі макрофаги є основним джерелом VEGF), bFGF – збільшують життєздатність ендотеліальних клітин та опосередковують зміну структури екстрацелюлярного матриксу. Активність VEGF при цьому регулюється клітинами трофобласта за допомогою розчинної форми рецептора VEGF-sFlt-1 (sVEGF-R1). Секретуючи ферменти, що руйнують і змінюють структуру екстрацелюлярного матриксу, макрофаги також стимулюють ріст і розвиток судинної мережі майбутньої плаценти. Для термінації розвитку судинного дерева макрофаги на наступному етапі перемикаються на секрецію антиангіогенних факторів (TSP-1, TNF- $\alpha$ ), що індукують апоптоз ендотеліальних клітин [33,39].

Кількість апоптичного матеріалу, що вивільняється із синцитіотрофобласта в материнський кровообіг, поступово зростає протягом вагітності. Антигени плода здатні індукувати та потенціювати імунну відповідь материнського організму, тому своєчасне видалення відмерлих клітин або клітин трофобласта, що апоптують, перед тим як їхній вміст потрапить до материнського кровотоку, є критичним для уникнення імунологічного пошкодження тканини плаценти та відторгнення ембріона. Аутоантигени також можуть утворюватися за ремоделювання спіральних артерій матки за рахунок апоптичної загибелі ендотеліальних і гладком'язових клітин судин. У разі нормального перебігу вагітності видалення



апоптичного матеріалу забезпечується тканинними макрофагами (за рахунок фагоцитарної активності) або циркулюючими моноцитами в периферичній крові [17,38].

Макрофаги здатні експресувати на власній мембрані FasL, що індукує апоптоз клітин-мішеней, якими можуть бути ендотеліальні клітини спіральних артерій матки, а також нейтрофіли, що активуються при інвазії трофобласта. Захоплення і фагоцитоз макрофагами клітин, що увійшли в апоптоз, може індукувати протизапальну або імуносупресивну реакцію, що обумовлене біологічними ефектами IL-10 і TGF- $\beta$ . Це забезпечує виживання трофобласта за рахунок зниження прозапальної дії цитокінів на межі між плацентою і децидуальною оболонкою. Поглинання апоптичних тілець макрофагами забезпечує не тільки видалення небажаного антигенного матеріалу, але й інгібування прозапальних процесів протягом усієї вагітності через перемикання макрофагів на синтез і секрецію IL-10, IL-4, які слугують основними протизапальними цитокінами [37,49].

## Висновки

Отже, для розвитку нормальної вагітності існує запрограмований імунний механізм, що забезпечує зниження локальної та системної імунної відповіді до напівчужорідної імплантованої бластоцисти, ембріона та плода. Фізіологічний перебіг гестації та розвиток плаценти, за якого дотримується баланс між процесами неоангіогенезу та апоптозу, забезпечується адекватною експресією молекул локусу HLA-G клітинами трофобласта, пригніченням цитотоксичних реакцій Th<sub>1</sub>-типу проти клітин плаценти з боку материнського організму. Цитокінова рівновага зміщується в бік імуносупресивних цитокінів, які пригнічують реакції клітинного імунітету і стимулюють вироблення блокуючих антитіл, кількісний склад яких можна вважати вирішальним у виношуванні генетично чужорідного плода. Формується відносний вторинний клітинний імунодефіцит, що обумовлене переважно дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 і пригніченням функціональної активності Т-клітин-

ної ланки імунітету. Водночас слід зазначити, що завдяки експресії молекул локусу HLA-G клітинами трофобласта зберігається активований стан dNK-клітин матері, що характеризується посиленою секрецією IFN- $\gamma$ , але їхня цитотоксична активність при цьому знижена. Більше того, клітини трофобласта експресують на своїй поверхні FasL, що забезпечує контроль цитотоксичних лімфоцитів матері за рахунок індукції їхнього апоптозу. За рахунок продукції IFN- $\gamma$ , dNK-клітини контролюють процеси інвазії трофобласта, ремоделювання судин і, ймовірно, підтримують плацентарні макрофаги в активному стані, що підтверджує значну роль прозапальних цитокінів у процесі розвитку успішної фізіологічної вагітності. Децидуальні дендритні клітини та макрофаги мають виражену імуносупресивну дію щодо інших імунокомпетентних клітин, що дає змогу підтримувати знижену активність цитотоксичних Th<sub>1</sub>-лімфоцитів, головним чином за рахунок IL-10 і TGF- $\beta$ 1. Набуття імунної толерантності, яка забезпечує фізіологічний перебіг вагітності, значною мірою пов'язане з диференціацією децидуальних макрофагів до субпопуляції M2. Плацентарні макрофаги відіграють значну роль у створенні імунологічної толерантності, супроводжують трофобластичну трансформацію спіральних артерій матки, сприяють розвитку ембріона та плода, а також забезпечують видалення апоптичного матеріалу та інгібування цитотоксичних реакцій через продукцію IL-10, IL-4. Водночас набуття макрофагами переважно прозапального (M1) або протизапального (M2) фенотипу обумовлене терміном вагітності, а їхня поляризація закономерно змінюється відповідно до конкретного триместру.

Порушення імунологічної толерантності, процесів інвазії трофобласта та ремоделювання судин, що контролюються імунною системою матері на локальному і системному рівнях, призводять до ранніх репродуктивних втрат, передчасних пологів, дисфункції плаценти, асоціюється із синдромом затримки розвитку плода, прееклампсією та іншими ускладненнями.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Abrahams VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G. (2004). Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *American journal of reproductive immunology* (New York, N.Y.: 1989). 51 (4): 275–282. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00156.x>.
2. Alijotas-Reig J, Llurba E, Gris JM. (2014). Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging

- role for regulatory T cells. *Placenta*. 35 (4): 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004>.
3. Ashton SV, Whitley GS, Dash PR, Wareing M, Crocker IP, Baker PN, Cartwright JE. (2005). Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 25 (1): 102–108. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000148547.70187.89>.
  4. Bulmer JN, Lash GE. (2019). Uterine natural killer cells: Time for a re-appraisal? *F1000Research*. 8: F1000. Faculty Rev-999. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19132.1>.
  5. Calleja-Agius J, Jauniaux E, Muttukrishna S. (2012). Placental villous expression of TNF $\alpha$  and IL-10 and effect of oxygen tension in euploid early pregnancy failure. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989)*. 67 (6): 515–525. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01104.x>.
  6. Dosiou C, Giudice LC. (2005). Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocrine reviews*. 26 (1): 44–62. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0021>.
  7. Drannik GN. (2010). Klinicheskaya immunologiya i alergologiya: posobie dlya studentov, vrachey-internov, immunologov, allergologov, vrachey lechebnogo profilya vseh spetsialnostey (4-te vid.). OOO «Poligraf plyus».
  8. Faas MM, de Vos P. (2017). Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta*. 56: 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.001>.
  9. Faas MM, De Vos P. (2018). Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 69: 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.04.012>.
  10. Faas MM, Spaans F, De Vos P. (2014). Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Frontiers in immunology*. 5: 298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00298>.
  11. Fournel S, Aguerre-Girr M, Huc X, Lenfant F, Alam A, Toubert A, Bensussan A, Le Bouteiller P. (2000). Cutting edge: soluble HLA-G1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8 $^{+}$  cells by interacting with CD8. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*. 164 (12): 6100–104. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6100>.
  12. Gamliel M, Goldman-Wohl D, Isaacson B, Gur C, Stein N, Yamin R et al. (2018). Trained Memory of Human Uterine NK Cells Enhances Their Function in Subsequent Pregnancies. *Immunity*. 48 (5): 951–962.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.030>.
  13. Gardner L, Moffett A. (2003). Dendritic cells in the human decidua. *Biology of reproduction*. 69 (4): 1438–1446. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.017574>.
  14. Hastruk NA, Mazchenko OO, Nadiezhdin MV. (2012). Suchasni aspekty diahnozyky ta terapii dystresu ploda i rannikh sudynnykh porushen u vahitnykh. *Zdorove zhenshchyny*. 74: 98–101.
  15. Haldar M, Murphy KM. (2014). Origin, development, and homeostasis of tissue-resident macrophages. *Immunological reviews*. 262 (1): 25–35. <https://doi.org/10.1111/imr.12215>.
  16. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. (2005). HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 19 (7): 681–693. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2078rev>.
  17. Huppertz B, Kingdom JC. (2004). Apoptosis in the trophoblast—role of apoptosis in placental morphogenesis. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 11 (6): 353–362. <https://doi.org/10.1016/j.jsjg.2004.06.002>.
  18. Hviid TV. (2006). HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Human reproduction update*. 12 (3): 209–232. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi048>.
  19. Italiani P, Boraschi D. (2014). From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Frontiers in immunology*. 5: 514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>.
  20. Jetten N, Verbruggen S, Gijbels MJ, Post MJ, De Winther MP, Donners MM. (2014). Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo. *Angiogenesis*. 17 (1): 109–118. <https://doi.org/10.1007/s10456-013-9381-6>.
  21. Kämmerer U, Eggert AO, Kapp M, McLellan AD, Geijtenbeek TB, Dietl J, van Kooyk Y, Kämpgen E. (2003). Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN (CD209) in the decidua of early human pregnancy. *The American journal of pathology*. 162 (3): 887–896. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63884-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63884-9).
  22. Kämmerer U, Schoppet M, McLellan AD, Kapp M, Huppertz H, Kämpgen E, Dietl J. (2000). Human decidua contains potent immunostimulatory CD83(+) dendritic cells. *The American journal of pathology*. 157 (1): 159–169. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64527-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64527-0).
  23. Kanai T, Fujii T, Kozuma S, Miki A, Yamashita T, Hyodo H, Unno N, Yoshida S, Taketani Y. (2003). A subclass of soluble HLA-G1 modulates the release of cytokines from mononuclear cells present in the decidua additively to membrane-bound HLA-G1. *Journal of reproductive immunology*. 60 (2): 85–96. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(03\)00096-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(03)00096-2).
  24. Kazimirko NK, Akimova EE, Zavatskiy VYu, Polyakov AS, Tatarenko DP. (2014). Immunologiya fiziologicheskoy beremennosti. *Molodiy vcheniy*. 3: 132–138.
  25. Kuznetsova LV, Babadzhan VD, Kharchenko NV et al. (2013). *Imunologiya*. L.V. Kuznetsova, V.D. Babadzhan, N. V. Kharchenko, Ed. TOV «Merkiuri Podillia».
  26. Lanier LL. (2005). NK cell recognition. *Annual review of immunology*. 23: 225–274. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115526>.
  27. Le Bouteiller P, Fons P, Heralut JP, Bono F, Chabot S, Cartwright JE, Bensussan A. (2007). Soluble HLA-G and control of angiogenesis. *Journal of reproductive immunology*. 76 (1–2): 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2007.03.007>.
  28. Lyamina SV, Malyishev Yu. (2014). Polyarizatsiya makrofagov v sovremennoy kontseptsii formirovaniya immunnogo otveta. *Fundamentalnyie issledovaniya*. 10–5: 930–935.
  29. Manaster I, Mandelboim O. (2010). The unique properties of uterine NK cells. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. 1989)*. 63 (6): 434–444. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00794.x>.
  30. Martínez-García EA, Sánchez-Hernández PE, Chavez-Robles B, Nuñez-Atahualpa L, Martín-Márquez BT, Arana-Argaez VE et al. (2011). The distribution of CD56(dim) CD16+

- and CD56(bright) CD16- cells are associated with prolactin levels during pregnancy and menstrual cycle in healthy women. *American journal of reproductive immunology* (New York, N.Y.: 1989). 65 (4): 433–437. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00916.x>.
31. McIntire RH, Morales PJ, Petroff MG, Colonna M, Hunt JS. (2004). Recombinant HLA-G5 and -G6 drive U937 myelomonocytic cell production of TGF-beta1. *Journal of leukocyte biology*. 76 (6): 1220–1228. <https://doi.org/10.1189/jlb.0604337>.
  32. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S et al. (2014). Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 41 (1): 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>.
  33. Rajagopalan S, Bryceson YT, Kuppusamy SP, Geraghty DE, van der Meer A, Joosten I, Long EO. (2006). Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G. *PLoS biology*. 4 (1): e9. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040009>.
  34. Sanguansersri D, Pongcharoen S. (2008). Pregnancy immunology: decidual immune cells. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 26 (2–3): 171–181.
  35. Santoni A, Carlino C, Stabile H, Gismondi A. (2008). Mechanisms underlying recruitment and accumulation of decidual NK cells in uterus during pregnancy. *American journal of reproductive immunology* (New York, N.Y.: 1989). 59 (5): 417–424. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00598.x>.
  36. Scherbakov VI, Pozdnyakov IM, Shirinskaya AV, Volkov MV. (2020). Rol provospalitelnyh tsitokinov v patogeneze prezhdevremennyh rodov i preeklampsii. *Rossiiskii Vestnik Akushera–Ginekologa*. 20: 2.
  37. Shivhare SB, Bulmer JN, Innes BA, Hapangama DK, Lash GE. (2015). Menstrual cycle distribution of uterine natural killer cells is altered in heavy menstrual bleeding. *Journal of reproductive immunology*. 112: 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.09.001>.
  38. Sykes L, MacIntyre DA, Teoh TG, Bennett PR. (2014). Anti-inflammatory prostaglandins for the prevention of preterm labour. *Reproduction*. 148 (2): R29–R40.
  39. Tan K, Duquette M, Liu JH, Dong Y, Zhang R, Joachimiak A, Lawler J, Wang JH. (2002). Crystal structure of the TSP-1 type 1 repeats: a novel layered fold and its biological implication. *The Journal of cell biology*. 159 (2): 373–382. <https://doi.org/10.1083/jcb.200206062>.
  40. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury JA, Small R, Quenby S. (2013). A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Human reproduction* (Oxford, England). 28 (7): 1743–1752. <https://doi.org/10.1093/humrep/det117>.
  41. Vacca P, Moretta L, Moretta A, Mingari MC. (2011). Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy. *Trends in immunology*. 32 (11): 517–523. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.06.013>.
  42. Van Kooyk Y, Geijtenbeek TB. (2003). DC-SIGN: escape mechanism for pathogens. *Nature reviews. Immunology*. 3 (9): 697–709. <https://doi.org/10.1038/nri1182>.
  43. Van Sinderen M, Menkhorst E, Winship A, Cuman C, Dimitriadis E. (2013). Preimplantation human blastocyst-endometrial interactions: the role of inflammatory mediators. *American journal of reproductive immunology* (New York, N.Y.: 1989). 69 (5): 427–440. <https://doi.org/10.1111/aji.12038>.
  44. Ventskivska IB, Aksonova AV, Lahoda NM. (2016). Morfolohichni osoblyvosti platsenty pry preeklampsii za danymy histokhimii. *Zdorove zhenshchyni*. 6: 73–76.
  45. Warning JC, McCracken SA, Morris JM. (2011). A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction* (Cambridge, England). 141 (6): 715–724. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0360>.
  46. Yie SM, Li LH, Li YM, Librach C. (2004). HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 191 (2): 525–529. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.033>.
  47. Yuldashev AY, Komilov MS. (2015). Tsitokino-endokrinnyy profil organizma pri fiziologicheskoy i preryvayusheysya beremennosti i morfologicheskie osobennosti platsentyi. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovaniy*. 3–1: 25–28.
  48. Yushchenko MI, Duka YuM. (2022). Modern view on the etiology and pathogenesis of preeclampsia as the main cause of perinatal losses. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 4 (161): 58–68. [Ющенко МІ, Дука ЮМ. (2022). Сучасний погляд на етіологію та патогенез пreeклampсії як основної причини перинатальних втрат. *Український журнал Здоров'я жінки*. 4 (161): 58–68]. doi: 10.15574/HW.2022.161.58.
  49. Ziganshina MM, Krechetova LV, Vanko LV, Nikolaeva MA, Khodzhaeva ZS, Sukhikh GT. (2013). Time course of the cytokine profiles during the early period of normal pregnancy and in patients with a history of habitual miscarriage. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 154 (3): 385–387. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-1956-0>.

**Відомості про авторів:**

**Панов Володимир Віталійович** — очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5528-1186>.

**Дука Юлія Михайлівна** — д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.