

HLA-СИСТЕМА И ЕЁ РОЛЬ В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

HLA-SYSTEM AND ITS ROLE IN MISSION OF PREGNANCY

**P. Maximova
Z. Rumyantseva
A. Sulima
S. Anikin**

Summary. An urgent problem of modern obstetrics is miscarriage, the frequency of miscarriage is 10–25% of all pregnancies. The relevance of the problem is due to the fact that it determines the level of perinatal mortality and morbidity. After exclusion of genetic (translocation — 2–10%, inversion — 5%, mosaicism — 21.7%), anatomical (intrauterine septum — 55%, bicornuate uterus — 10%, two uterus — 5%, unicornuate uterus — 20%, uterine myoma — 30–75%, intrauterine synechia — 13.2%, isthmico-cervical insufficiency in combination with genital infantilism — 40%), hormonal (inferior luteal phase, congenital adrenal hyperplasia) causes of miscarriage [1] remain cases of unclear etiology, about 80% of them are regarded as a consequence of the influence of immunological factors [2]. Due to impaired expression of immunological factors, reproductive losses are possible [2]. In this case, a special role is assigned to a group of genes located on the short arm of the 6th chromosome, encoding the production of human leukocyte antigens (HLA) in the body. The HLA system plays a huge role in the implementation of the immune response, ensuring the interaction of the body's immunocompetent cells, including during pregnancy. For normal pregnancy, the mother's body must maintain immunological tolerance to the fetus. The fetus, from the point of view of immunology, is an allograft, since the placenta and embryo consist of half of the genetic material of the father, which differs from the mother's organism [2]. Pregnancy is a unique phenomenon of transplantation immunology, which consists in the "peaceful coexistence" of the maternal organism and the semi-allogenic fetus. An important role in this process is played by the HLA system, which will be discussed in this article.

Keywords: HLA system, miscarriage, causes of miscarriage.

Максимова Полина Евгеньевна

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского») rtaqsq@mail.ru

Румянцева Зоя Сергеевна

К.м.н., доцент, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского») zoyarum@inbox.ru

Сулима Анна Николаевна

Д.м.н., профессор, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского») annikin@mail.ru

Аникин Сергей Сергеевич

К.м.н., доцент, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского») anikin@mail.ru

Аннотация. Актуальной проблемой современного акушерства является невынашивание беременности (НБ), частота НБ составляет 10–25% от всех беременностей. Актуальность проблемы обусловлена тем, что она определяет уровень перинатальной смертности и заболеваемости. После исключения генетических (транслокация — 2–10%, инверсия — 5%, мозаицизм — 21,7%), анатомических (внутриматочная перегородка — 55%, двурогая матка — 10%, две матки — 5%, однорогая матка — 20%, миома матки — 30–75%, внутриматочные синехии — 13,2%, истмикоцервикальная недостаточность в сочетании с генитальным инфантилизмом — 40%), гормональных (неполноценная лютеиновая фаза, врожденная гиперплазия коры надпочечников) причин НБ [1] остаются случаи неясной этиологии, около 80% из них расценивают как следствие влияния иммунологических факторов [2]. Вследствие нарушенной экспрессии иммунологических факторов возможны репродуктивные потери [2]. При этом особую роль отводят группе генов, располагающихся на коротком плече 6-й хромосомы, кодирующих выработку в организме человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA). HLA-система играет огромную роль в реализации иммунного ответа, обеспечивая взаимодействие иммунокомпетентных клеток организма, в том числе и во время беременности. Организм матери для нормального вынашивания беременности должен сохранять иммунологическую толерантность к плоду. Плод, с точки зрения иммунологии, является аллотрансплантантом, так как плацента и эмбрион состоят наполовину из генетического материала отца, который отличается от материнского организма [2]. Беременность — уникальный феномен трансплантационной иммунологии, заключающийся в «мирном сосуществовании» материнского организма и семиаллогенного плода. Важную роль в данном процессе играет HLA-система, которая будет рассмотрена в данной статье.

Ключевые слова: HLA-система, невынашивание беременности, причины невынашивания.

Н LA-комплекс организма включает 3 класса генов. HLA I класса включают так называемые «классические» гены (HLA-A, HLA-B, HLA-C) и менее полиморфные «неклассические» гены (HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H). HLA-G экспрессируют только клетки трофобласта, подавляют действие естественных киллеров (NK-клеток). Антигены HLA представляют собой гликопротеиды (комплекс белков и углеводов) [3]. Гены II класса (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) контролируют синтез молекул HLA класса II. Антигены класса I присутствуют на поверхности всех ядродержащих клеток, антигены класса II — на поверхности клеток, участвующих в иммунологических реакциях (В-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток). Гены класса III кодируют молекулы врожденного иммунитета (ФНО, лимфотоксин, компоненты комплемента C2, C4). Гены системы HLA наследуются кодоминантно, то есть экспрессируются гены, полученные от обоих родителей.

Одним из механизмов, приводящему к невынашиванию беременности, является совпадение по трем и более общими антигенами HLA II класса. Если у родителей высокая степень совместимости по HLA-системе, то выработка защитных антител для плода от материнской иммунной системы снижается. В результате наступает отторжение эмбриона и выкидыш [4].

HLA-G является антигеном гистосовместимости I класса, но в отличие от классического главного комплекса гистосовместимости I класса (MHC-I), HLA-G демонстрирует ограниченный полиморфизм. Роль HLA-G особенно велика во время беременности. Главные отличия HLA-G от «классических» генов I класса — это ограниченное распространение в тканях, низкий уровень полиморфизма, а также способность оказывать супрессивное действие на иммунокомпетентные клетки [3]. HLA-G экспрессируется тканеспецифично клетками цитотрофобласта, клетками плаценты и амниона [3].

Развитие плода в матке требует питательных веществ и кислорода, поступающих с материнской кровью. Ремоделирование спиральных артерий необходимо для ускорения и стабилизации плацентарного кровотока во время беременности. После овуляции стромальные фибробласты эндометрия матки дифференцируются в децидуальные клетки. Кроме того, образуются маточные спиральные артерии. На ранних сроках беременности стероидные гормоны, прогестерон и β -эстрадиол действуют на эндотелиальные клетки сосудов матери и повышают проницаемость сосудов, способствуя ангиогенезу [5]. Иммунные клетки, особенно естественные клетки-киллеры (NK), рекрутируются через материнские сосуды. Вневорсинчатые трофобласты эмбриона проникают в децидуальную оболочку и замещают эндотелиаль-

ные клетки [6]. Эти изменения в основном индуцируются ангиогенными факторами роста, которые, как было установлено, продуцируются децидуальными NK-клетками и макрофагами [7]. Чрезмерное или неадекватное привлечение NK-клеток периферической крови в матку может привести к цитотоксической среде внутриутробно, в которой затруднена пролиферация и дифференцировка трофобласта. Кроме того, неадекватный ангиогенез маточными NK-клетками часто приводит к аномальному развитию сосудов и паттернам кровотока, что, в свою очередь, приводит к усилению окислительного стресса или ишемическим изменениям в инвазивном трофобласте [4].

NK-клетки составляют менее 20% периферических лимфоцитов человека, но составляют около 70% лимфоцитов в децидуальной оболочке первого триместра [8] и, следовательно, являются наиболее распространенными лимфоцитами на ранних стадиях взаимодействия матери и плода. NK-клетки распознают белки главного комплекса гистосовместимости на клетках-мишенях, экспрессируя рецепторы, такие как иммуноглобулинподобные рецепторы клеток-киллеров (KIR). А затем NK-клетки решают, убивать ли клетки-мишени по сигналам от ингибирующих или активирующих рецепторов. KIR2DL4 (также называемый CD158d), член семейства KIR, имеет структуру, локализацию и функцию, которые отличаются от других KIR [9]. KIR2DL4 экспрессируется NK-клетками и активирует продукцию IFN- γ . Лигандом KIR2DL4 является HLA-G. Рецептор KIR2DL4 и его лиганд HLA-G считаются важными в иммунной толерантности плода и матери и в протекании успешной беременности. Было показано, что растворимый HLA-G активирует секрецию проангиогенных/провоспалительных цитокинов и хемокинов (т.е. IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-23, MIP-1 α и MIP-3 α) NK-клетками. Раджагопалан и др. [10] позже описал молекулярный механизм, участвующий в этом процессе. Было обнаружено, что в NK-клетках KIR2DL4 взаимодействует с сигнальной киназой повреждения ДНК DNA-PKcs и запускает фосфорилирование Akt в положении Ser473 после стимуляции растворимым HLA-G. Фосфорилированный Akt активирует путь NF- κ B и, следовательно, приводит к продукции провоспалительных и проангиогенных цитокинов [10]. Супернатанты периферических NK-клеток, стимулированных антителом-агонистом KIR2DL4, могут повышать проницаемость сосудов эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC). Таким образом, HLA-G может способствовать ремоделированию спиральных артерий.

Принимая во внимание эти данные, касающиеся HLA-G, неудивительно также обнаружить взаимосвязь между HLA-G и осложнениями, связанными с беременностью. В частности, было обнаружено, что полиморфизм гена HLA-G и сниженный уровень sHLA-G связаны

с неудачной имплантацией эмбриона [11], повторным самопроизвольным абортom [12], отслойкой плаценты [13] и преэклампсией [14].

В матке плод экспрессирует отцовские антигены гистосовместимости, которые являются чужеродными антигенами для матери, однако материнская иммунная система не отторгает и не атакует плод. Это явление связано со специфической микросредой иммунологической толерантности на границе между матерью и плодом. В первом триместре иммунные клетки составляют до 40% децидуальной оболочки. NK-клетки, макрофаги и Т-клетки составляют, соответственно, около 70%, 15–20% и 5–15% децидуальных лейкоцитов [15]. Вневорсинчатый трофобласт проникает в децидуальную оболочку и вступает в непосредственный контакт с материнскими лейкоцитами. Трофобласт экспрессирует классические молекулы МНС I HLA-C и неклассические молекулы МНС I HLA-G и HLA-E, которые взаимодействуют с лейкоцитами, экспрессирующими рецепторы (такие как KIR), чтобы обеспечить условия для поддержания иммунной толерантности [16]. В 1999 г. Ле Галь и соавт. [17] обнаружили, что HLA-G специфически ингибирует цитолитическую функцию Т-клеток. HLA-G оказывает супрессивное действие на NK-клетки, CD4+ и CD8+ Т-клетки, В-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки, такие как макрофаги и дендритные клетки. Это взаимодействие важно для иммунного баланса матери и плода, необходимого для оптимальной инвазии трофобласта во время имплантации и плацентации. Кроме того, было обнаружено, что гранулоцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения (GR-MDSC) накапливаются в доношенной плаценте [18]. GR-MDSC в периферической крови беременной женщины экспрессируют ILT2 и ILT4. Рас-

творимый HLA-G может усиливать супрессивную активность плацентарных GR-MDSC в отношении пролиферации Т-клеток [19]. Таким образом, GR-MDSC также способствуют формированию иммунной толерантности в плаценте.

Согласно исследованиям последних лет, помимо содействия ремоделированию спиральных артерий и иммунной толерантности, HLA-G способствует росту плода, стимулируя секрецию факторов роста в NK-клетках [19]. Фу и соавторы обнаружили, что децидуальные NK-клетки в первом триместре экспрессируют большое количество факторов роста, таких как плейотрофин, остеоглицин и остеоопонтин на уровне мРНК и белка [19]. Более того, метаанализ показал, что sHLA-G в супернатантах культур эмбрионов умеренно полезен для прогнозирования способности достичь беременности у женщин, проходящих лечение от бесплодия [20].

Вывод

Понимание узкими специалистами патофизиологических процессов иммунологического фактора, приводящего к невынашиванию беременности, играет в важную роль в диагностике и лечении данной проблемы. Гены HLA оказывают протективное действие на всех стадиях имплантации, опосредованно влияя на различные звенья иммунной системы, ответственной за взаимоотношения системы мать-плод — двух генетически различных организмов. Определение генотипа супругов по генам HLA-системы, определение экспрессии биологических маркеров, участвующих в развитии иммунной толерантности между матерью и плодом, может привести к успехам в лечении репродуктивных потерь.

ЛИТЕРАТУРА

- Имангулова, А.В. Причины привычного невынашивания беременности / А.В. Имангулова, В.И. Журавлева // Два сердца как одно, Пермь, 26 ноября 2015 года / Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера. — Пермь: Книжный формат, 2015. — С. 46–53. — EDN VKLJAN.
- Айрапетов Д.Ю., Ордянец И.М. Иммуногенетические причины ранних репродуктивных потерь // Вестник МГУ. 2013. № 1–2.
- Баклейчева, М.О. Роль экспрессии HLA I класса (G, E и C) в ранних репродуктивных потерях / М.О. Баклейчева, О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 2. — С. 30–36. — DOI 10.18565/aig.2020.2.30–36.
- Kwak-Kim J, Bao S, Lee SK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Aug;72(2):129–40. doi: 10.1111/aji.12234. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24661472.
- Das A, Mantena SR, Kannan A, Evans DB, Bagchi MK, Bagchi IC. De novo synthesis of estrogen in pregnant uterus is critical for stromal decidualization and angiogenesis. *P Natl Acad Sci U S A* (2009) 106(30):12542–7. 10.1073/pnas.0901647106
- Gregori S, Amodio G, Quattrone F, Panina-Bordignon P. HLA-G Orchestrates the Early Interaction of Human Trophoblasts with the Maternal Niche. *Front Immunol* (2015) 6:128. 10.3389/fimmu.2015.00128
- Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol* (2019) 221(5):437–56. 10.1016/j.ajog.2019.05.044
- Jabrane-Ferrat N, Siewiera J. The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. *Immunology* (2014) 141(4):490–7. 10.1111/imm.12218
- Rajagopalan S, Long EO. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med* (1999) 189(7):1093–9. 10.1084/jem.189.7.1093

10. Rajagopalan S, Moyle MW, Joosten I, Long EO. DNA-PKcs controls an endosomal signaling pathway for a proinflammatory response by natural killer cells. *Sci Signal* (2010) 3(110):ra14. 10.1126/scisignal.2000467
11. Kotze D, Kruger TF, Lombard C, Padayachee T, Keskinetepe L, Sher G. The effect of the biochemical marker soluble human leukocyte antigen G on pregnancy outcome in assisted reproductive technology—a multicenter study. *Fertil Steril* (2013) 100(5):1303–9. 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1977
12. Zidi I, Rizzo R, Bouaziz A, Laaribi AB, Zidi N, Di Luca D, et al. sHLA-G1 and HLA-G5 levels are decreased in Tunisian women with multiple abortion. *Hum Immunol* (2016) 77(4):342–5. 10.1016/j.humimm.2016.01.019
13. Steinborn A, Rebmann V, Scharf A, Sohn C, Grosse-Wilde H. Placental abruption is associated with decreased maternal plasma levels of soluble HLA-G. *J Clin Immunol* (2003) 23(4):307–14. 10.1023/A:1024592901663
14. Steinborn A, Varkonyi T, Scharf A, Bahlmann F, Klee A, Sohn C. Early detection of decreased soluble HLA-G levels in the maternal circulation predicts the occurrence of preeclampsia and intrauterine growth retardation during further course of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* (2007) 57(4):277–86. 10.1111/j.1600–0897.2007.00475.x
15. Ferreira LMR, Meissner TB, Tilburgs T, Strominger JL. HLA-G: At the Interface of Maternal-Fetal Tolerance. *Trends Immunol* (2017) 38(4):272–86. 10.1016/j.it.2017.01.009
16. Erlebacher A. Immunology of the Maternal-Fetal Interface. *Annu Rev Immunol* (2013) 31:387–411. 10.1146/annurev-immunol-032712–100003
17. Le Gal FA, Riteau B, Sedlik C, Khalil-Daher I, Menier C, Dausset J, et al. HLA-G-mediated inhibition of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol* (1999) 11(8):1351–6. 10.1093/intimm/11.8.1351
18. Kostlin N, Hofstadter K, Ostermeier AL, Spring B, Leiber A, Haen S, et al. Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells Accumulate in Human Placenta and Polarize toward a Th2 Phenotype. *J Immunol* (2016) 196(3):1132–45. 10.4049/jimmunol.1500340
19. Fu B, Zhou Y, Ni X, Tong X, Xu X, Dong Z, et al. Natural Killer Cells Promote Fetal Development through the Secretion of Growth-Promoting Factors. *Immunity* (2017) 47(6):1100–13 e6. 10.1016/j.immuni.2017.11.018
20. Xu X, Zhou Y, Wei H. Roles of HLA-G in the Maternal-Fetal Immune Microenvironment. *Front Immunol*. 2020 Oct 22;11:592010. doi: 10.3389/fimmu.2020.592010. PMID: 33193435; PMCID: PMC7642459.

© Максимова Полина Евгеньевна (pmaksq@mail.ru), Румянцева Зоя Сергеевна (zoarum@inbox.ru),

Сулима Анна Николаевна, Аникин Сергей Сергеевич.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского