



Роль тромбоцитов в формировании иммунологической толерантности при привычном выкидыше

А.С. Жукова ✉, Л.В. Ванько, Л.В. Кречетова, О.В. Хорошкеева, Н.К. Тетруашвили

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ и обобщение данных об участии тромбоцитов в формировании иммунологической толерантности при физиологическом течении беременности и при привычном выкидыше.

Основные положения. Растворимые факторы тромбоцитарного происхождения определяют вовлеченность данных клеток в эндокринную регуляцию плаценты, инициируют и поддерживают инвазию трофобласта. Показана способность тромбоцитов оказывать влияние на баланс M1- и M2-макрофагов, ингибировать цитотоксический потенциал NK-клеток и антиген-презентирующую способность дендритных клеток. Взаимодействие тромбоцитов с регуляторными T-клетками инициирует привлечение лимфоцитарных клеток в место воспаления и их активацию. Дифференцировка иммунных клеток и изменение их функциональной активности, направленное на создание условий, благоприятных для пролонгирования беременности, во многом определяются как растворимыми факторами тромбоцитарного происхождения, так и непосредственным взаимодействием мембранных рецепторов, сопровождающимся образованием тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов.

Заключение. Тромбоциты и продукты их активации играют важную роль в создании условий, необходимых для наступления беременности и успешного ее пролонгирования до доношенного срока. Функциональное состояние тромбоцитов определяет успех плацентации как непосредственно (через контроль гемодинамических показателей в сосудах плаценты, усиление инвазивности вневорсинчатого трофобласта, влияние на эндокринный фон), так и опосредованно (путем модулирования функций иммунокомпетентных клеток децидуальной оболочки), что подчеркивает их значимость в реализации идиопатического привычного выкидыша.

Ключевые слова: тромбоциты, тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия, иммунорегуляция, привычный выкидыш, невынашивание беременности.

Вклад авторов: Жукова А.С. — разработка концепции и плана статьи, поиск и анализ литературы, обобщение данных, написание текста рукописи; Ванько Л.В., Хорошкеева О.В. — редактирование статьи; Кречетова Л.В., Тетруашвили Н.К. — рецензирование, финальное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Работа поддержана финансированием государственного задания «Разработка системы прогнозирования осложнений и исходов беременностей у женщин с привычным выкидышем» № 16-A21.

Для цитирования: Жукова А.С., Ванько Л.В., Кречетова Л.В., Хорошкеева О.В., Тетруашвили Н.К. Роль тромбоцитов в формировании иммунологической толерантности при привычном выкидыше. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 47–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-47-52

The Role of Platelets in the Formation of Immunological Tolerance in Recurrent Miscarriage

A.S. Zhukova ✉, L.V. Vanko, L.V. Krechetova, O.V. Khoroshkeeva, N.K. Tetrushvili

FSBI "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Objective of the Review: Analysis of literature and summarizing of data on the participation of platelets in the formation of immunological tolerance during the physiological pregnancy and recurrent miscarriage.

Key points. Platelet-derived soluble factors determine their involvement in the endocrine regulation of the placenta, initiate and maintain trophoblast invasion. Platelets are able to influence the balance of M1 and M2 macrophages, inhibit the cytotoxic potential of NK cells and the antigen-presenting ability of dendritic cells. The interaction of platelets with regulatory T cells initiates the recruitment of lymphocyte cells to the site of inflammation and their activation. It has been shown that the differentiation of immune cells and changes in their functional activity, aimed at creating conditions favorable for prolonging pregnancy, are largely determined by both platelet-derived soluble factors and the formation of platelet-leukocyte complexes.

Conclusion. Platelets and products of their activation play an important role in creating the conditions necessary for the onset of pregnancy and its prolongation to full term. The functional state of platelets determines the success of placentation both directly (through the control of hemodynamic parameters in the placental vessels, increased invasiveness of the extracellular trophoblast, the effect on the endocrine background) and indirectly by modulating the functions of decidual immune cells, which determines their contribution in the implementation of idiopathic pregnancy loss.

Keywords: platelets, platelet-leukocyte interaction, immunoregulation, recurrent abortion, pregnancy loss.

Contributions: Zhukova, A.S. — article conception, research and analysis of literature, summarizing of data, writing the manuscript; Vanko, L.V., Khoroshkeeva, O.V. — editing the article; Krechetova, L.V., Tetrushvili, N.K. — reviewing, final editing, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

✉ Жукова Анастасия Сергеевна / Zhukova, A.S. — E-mail: anastasia.s.belyaeva@gmail.com



Source of funding: This work was supported by the funding of the State Assignment No. 16-A21: "Development of a system for predicting complications and outcomes of pregnancy in women with recurrent miscarriage".

For citation: Zhukova A.S., Vanko L.V., Krechetova L.V., Khoroshkeeva O.V., Tetruashvili N.K. The Role of Platelets in the Formation of Immunological Tolerance in Recurrent Miscarriage. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 47–52. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-47-52

Привычный выкидыш (ПВ) — наличие в анамнезе двух и более клинически документированных потерь беременности в сроках до 22 недель. Частота ПВ в популяции составляет 1–5% [1]. Причины данного осложнения многофакторны и включают аномалии строения матки, эндокринные нарушения, инфекционные и аутоиммунные заболевания, хромосомные аномалии плода. Некорректное взаимоотношение факторов системы гемостаза, приводящее к формированию состояния тромбоцитической готовности у женщины, также рассматривается как одна из возможных причин прерывания беременности.

Наряду с гиперкоагуляционным состоянием, обусловленным более высоким содержанием и/или активностью растворимых факторов свертывающей системы крови, у женщин с прервавшейся беременностью обнаружено более высокое содержание тромбоцитов, чем при ее физиологическом течении [2].

Несмотря на имеющиеся данные о причинах прерывания беременности, в 50% случаев причину установить не удается — в таких случаях речь идет об идиопатическом ПВ, и основная роль в реализации прерывания беременности при этом отводится некорректной работе материнской иммунной системы [3].

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ И ТРОМБОЦИТЫ ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ

Децидуализация — существующая в каждом менструальном цикле стадия подготовки эндометрия к имплантации эмбриона и развитию плаценты, в основе которой лежит ремоделирование тканей с трансформацией стромальных фибробластов в секреторные децидуальные клетки. Под действием хемокинов, продуцируемых клетками эндометрия, происходят миграция иммунных клеток и инфильтрация децидуальной оболочки лейкоцитами.

У небеременных женщин количество лейкоцитов в эндометрии не превышает 10%, в то время как при беременности их количество может быть более 40%.

Среди иммунных клеток децидуальной оболочки выделяют естественные киллерные клетки (natural killer, NK) (от 50–70% в начале беременности до 5% в конце), макрофаги (20–30%), Т-лимфоциты (от 3–10% лимфоцитов в начале беременности до 80% в конце) и дендритные клетки (1–2%) [3, 4].

Особое место в формирующейся плаценте занимают тромбоциты: благодаря малым размерам (2–3 мкм) они способны проникать через капиллярноподобные каналы в рыхлых трофобластных пробках, образующихся при инвазии синцитиотрофобласта в стенки маточных артерий [5].

Таким образом, в процессе формирования плаценты после имплантации плодного яйца тромбоциты являются первыми клетками материнской крови, попадающими в межворсинчатое пространство: иммуногистохимические методы позволяют идентифицировать их в тканях плаценты уже на 5–6 неделях беременности [6].

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ И ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

Несмотря на существовавшее на протяжении многих десятилетий представление о тромбоцитах только как о ключевых

эффекторах клеточного гемостаза, в настоящее время признана их роль в качестве важнейшего звена воспалительных и иммунных реакций [7]. Активированные тромбоциты меняют форму с дискоидной на округлую с множеством псевдоподий, содержимое гранул экспонируется на поверхность мембраны, отмечается секреция ряда цитокинов, хемокинов, ростовых факторов, образуются микровезикулы. В настоящее время обсуждается значение тромбоцитов в реализации репродуктивной функции у женщин [8]. При беременности секрет активированных тромбоцитов способствует формированию специфического микроокружения, необходимого для децидуализации [9], успешной имплантации плодного яйца, ремоделирования маточных артерий, инвазии вневорсинчатого трофобласта, ангиогенеза [10]. Так, инвазия трофобласта инициируется тромбоцитами посредством активации хемокиновых рецепторов CCR1 на его поверхности лигандами CCL5 (RANTES) и CCL3 (MIP-1 α) из гранул активированных тромбоцитов [11] и поддерживается эпидермальным, васкуло-эндотелиальным и тромбоцитарным факторами роста, секретирруемыми активированными тромбоцитами [10].

Тромбоциты наряду с клетками трофобласта и эндометрия способны привлекать и активировать иммунные клетки: в их α -гранулах хранятся хемокины типов CC (MIP-1 α и RANTES) и CXC (PF4 и β -тромбоглобулин), которые секретируются во внеклеточное пространство в процессе активации [12, 13]. Кроме того, активированные тромбином тромбоциты, как и клетки трофобласта, являются источником ИЛ-27 — необходимой части цитокиновой сети, регулирующей локальный иммунный ответ и ангиогенез в течение беременности [14].

Вовлеченность тромбоцитов в эндокринную регуляцию плаценты важна с точки зрения влияния на расположение и функциональную активность иммунных клеток в плаценте, которые во многом определяются гормональным фоном [15]. Существуют исследования, подтверждающие значение тромбоцитов в регуляции функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [16]. Растворимые факторы, секретирваемые активированными тромбоцитами, снижают уровни синтезируемых трофобластом гормонов, включая прогестерон, эстрадиол, плацентарный лактоген (hPL) и хорионический гонадотропин человека [5, 6], в то же время тромбоцитарный трансформирующий фактор роста β (TGF- β) повышает продукцию эстрогена стромальными клетками эндометрия при эндометриозе [17].

Экспрессия на тромбоцитах эстрогеновых рецепторов β и андрогеновых рецепторов, в свою очередь, обуславливает зависимость их функциональной активности от гормонального микроокружения [18].

ЗНАЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТАРНЫХ МИКРОВЕЗИКУЛ ПРИ ПРИВЫЧНОМ ВЫКИДЫШЕ

В процессе активации тромбоцитов образуются внеклеточные микровезикулы, составляющие основную часть микровезикул периферической крови (70–90%) [19]. В них содержатся факторы свертывания, а на поверхности экстернализовано большое количество фосфатидилсерина, необходимого для закрепления протромбиназного комплекса

и создания каталитической поверхности для взаимодействия витамин К-зависимых факторов тромбообразования с их кофакторами [20]. Поэтому микровезикулы наряду с тромбоцитами способны оказывать существенное влияние на гемодинамические показатели в сосудах плаценты.

Следует отметить, что при ПВ отмечается усиление активации тромбоцитов, сопровождающееся более интенсивной продукцией микровезикул [21], это позволяет предположить их значимость в реализации ПВ и возможное значение в диагностике самопроизвольного прерывания беременности [22].

ОБРАЗОВАНИЕ ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ КОМПЛЕКСОВ

Тромбоциты способны не только формировать микроокружение посредством растворимых факторов, но и вступать в рецепторное взаимодействие с иммунными клетками, формируя тромбоцитарно-лейкоцитарные комплексы [23, 24]. Связывание тромбоцитов с лейкоцитарными клетками осуществляется посредством взаимодействия Р-селектина (CD62P) на поверхности тромбоцитов и его лиганда (CD162) на лейкоцитах, тромбоцитарного гликопротеина GPIb (CD42b) с лейкоцитарным MAC-1 (CD11b/CD18), а также связывания CD40L (CD154) с CD40 на лейкоцитах; молекула межклеточной адгезии 2 (ICAM-2) связывается с лейкоцитарным функциональным антигеном (LFA-1) [25].

Среди всех лейкоцитарных клеток наибольшим сродством к Р-селектину обладают моноциты, затем следуют нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты взаимодействуют в меньшей степени. Результатами данных взаимодействий являются активация клеток образованного комплекса, секреция в окружающую среду биологически активных соединений, сопровождающаяся привлечением эффекторных клеток, дифференцировкой иммунных клеток по воспалительному, противовоспалительному пути или же формированием иммунорегуляторной субпопуляции лимфоцитов, что особенно важно для успешного пролонгирования беременности.

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ПРИВЫЧНОМ ВЫКИДЫШЕ И РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ЕГО РЕГУЛЯЦИИ

НК-клетки. Согласно современным представлениям, для успешной имплантации и плацентации на ранних сроках беременности необходимо формирование в эндометрии воспалительных реакций, реализуемых с участием НК-клеток, макрофагов и Th1-лимфоцитов. В течение лютеиновой фазы НК-клетки аккумулируются в эндометрии и затем, при наступлении беременности, — в децидуальной оболочке. Значимость НК-клеток для наступления и успешного пролонгирования беременности подтверждается тем, что у женщин с неблагоприятным исходом первой половины беременности содержание НК-клеток в периферической крови значительно ниже, чем у женщин с физиологической беременностью [26].

В течение беременности количество НК-клеток постепенно сокращается, цитотоксическая активность снижается, и к доношенному сроку содержание децидуальных НК-клеток составляет не более 5%. Таким образом, избыточная инфильтрация эндометрия данным типом клеток или недостаточное преобразование CD56^{dim}CD16⁺ НК-клеток в CD56^{bright}CD16⁻клетки, обладающие меньшей цитотоксичностью и большей цитокин-продуцирующей способностью, может быть одной из возможных причин ПВ [27, 28].

Трансформация фенотипа НК-клеток происходит под действием цитокинов, в особенности TGF-β [29], в связи с чем обра-

щает на себя внимание тот факт, что совместная инкубация НК-клеток с тромбоцитами (покоящимися и активированными тромбином) и тромбоцитарным релизатом ведет к усилению экспрессии генов ингибирующего рецептора KIR2DL1 в НК-клетках и повышению числа молекул KIR2DL1 на поверхности НК-клеток [30].

В то же время отмечены снижение цитотоксического потенциала НК-клеток в отношении эпителиальных и стромальных клеток эндометрия, подавление дегрануляции (CD107a) и секреции ИФН-γ, уменьшение экспрессии активирующих рецепторов NKG2D, NKp46 на НК-клетках в присутствии тромбоцитов. Интересно, что тромбоциты, прикрепляясь к поверхности опухолевых клеток, защищают их от цитотоксического действия НК-клеток: дегрануляция и продукция ИФН-γ НК-клетками в ответ на стимуляцию такими клетками значимо ниже [31].

Макрофаги. Вторыми по численности иммунными клетками децидуальной оболочки являются плацентарные макрофаги, выполняющие функцию презентации антигена Т-клеткам. Макрофаги могут формироваться из моноцитов, в связи с чем обращает на себя внимание тот факт, что тромбоцитарный фактор 4 (PF4) предотвращает спонтанную гибель моноцитов путем апоптоза и способствует их дифференцировке в макрофаги [32].

Децидуальные макрофаги принято подразделять на провоспалительные (M1) и противовоспалительные (M2). Для макрофагов, дифференцирующихся по первому типу, характерна более выраженная секреция ИЛ-6, для M2-макрофагов — ИЛ-10. Преобладание в плаценте M1-субпопуляции макрофагов необходимо на ранних сроках беременности для формирования провоспалительного микроокружения, благоприятного для имплантации, в то время как успешное пролонгирование беременности возможно при формировании противовоспалительного микроокружения, реализуемого с участием M2-субпопуляции макрофагов [33, 34]. Дисбаланс в соотношении M1/M2 децидуальных макрофагов ассоциирован со спонтанными самопроизвольными выкидышами [35].

Показано, что культивирование моноцитов в присутствии тромбоцитов ведет к значимому повышению продукции ИЛ-10 и ФНО-α моноцитами и макрофагами, при этом предварительная активация тромбоцитов коллагеном или тромбином способствует увеличению секреции ИЛ-10 и снижению секреции ФНО клетками моноцитарно-макрофагального ряда [36, 37].

В то же время сокультивирование моноцитов периферической крови с тромбоцитами в присутствии липополисахарида приводит к формированию макрофагов с фенотипом, характерным для M1-популяции [38], что может иметь значение при развитии воспалительного ответа в плаценте при инфекционных заболеваниях.

Нейтрофильные гранулоциты. Взаимодействие тромбоцитов с нейтрофильными гранулоцитами ведет к повышению продукции активных форм кислорода нейтрофилами, возникновению нейтрофильных внеклеточных ловушек, результатом чего может стать развитие окислительного стресса и повреждение эндотелия сосудов плаценты. Кроме того, тромбоциты способны усиливать трансмиграцию нейтрофилов через эндотелий посредством усиления их адгезии к эндотелиальным клеткам и повышения проницаемости эндотелия [39].

Обращает на себя внимание, что при привычном невынашивании беременности отмечается усиление активации тромбоцитов, выражающееся в более интенсивной экспрессии активационных маркеров, в том числе CD62P, на поверхности

тромбоцитов [21], что потенциально может приводить к более активному формированию тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов.

Дендритные клетки. Доля дендритных клеток среди лейкоцитов децидуальной оболочки невелика (1–2%), тем не менее они обладают важной функцией презентации антигена Т-лимфоцитам для формирования адекватного иммунного ответа и дифференцировки Т-клеток по Т-регуляторному пути. Показано, что в периферической крови женщин с привычным невынашиванием беременности повышено содержание зрелых дендритных клеток, снижена их способность продуцировать цитокины, и отмечена способность дендритных клеток провоцировать Т-клеточный ответ на антигены плода.

Известно, что в первом триместре беременности в децидуальной оболочке аккумулируются дендритные клетки моноцитарного происхождения [40]. По сравнению с таковыми у небеременных женщин при беременности дендритные клетки моноцитарного происхождения экспрессируют меньшее количество CD80, CD86 и HLA-Dg и секретируют значимо большее количество ИЛ-10 в ответ на воспалительные стимулы [41]. В связи с этим обращает на себя внимание, что дендритные клетки, образовавшиеся из вступивших во взаимодействие с тромбоцитами моноцитов, являются функционально менее зрелыми, и это выражается в меньшей экспрессии патоген-распознающих рецепторов CD163, CD206, CD16, DC-SIGN, меньшей поглотительной способности, секреции провоспалительного ИЛ-12.

Дендритные клетки в комплексах с тромбоцитами демонстрируют меньший уровень экспрессии антиген-презентирующей молекулы HLA-Dg, костимуляторной CD80 и более высокую способность проникать через эндотелиальный барьер. Кроме того, дендритные клетки в комплексе с тромбоцитами обладают более низкой способностью стимулировать пролиферацию наивных CD4 и CD8 клеток в ответ на HIV [42].

В то же время, согласно результатам работы S. Nishat и соавт., взаимодействие CD40L на тромбоцитах с CD40 на дендритных клетках ведет к увеличению экспрессии на последних CD80 [43].

ЗНАЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОВ В МОДУЛИРОВАНИИ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ПРИВЫЧНОМ ВЫКИДЫШЕ

Т-лимфоцитарное звено хорошо изучено как при физиологическом течении беременности, так и при ПВ. Содержание Т-клеток в периферической крови беременных женщин повышается по мере увеличения срока беременности [44]. Значимость определения содержания цитотоксических клеток периферической крови в диагностике ПВ является спорной, тем не менее повышенное содержание CD8⁺ и активированных CD8⁺CD69⁺-лимфоцитов — неблагоприятный критерий при анализе исходов беременности у женщин с привычным невынашиванием [45].

В отличие от ранних сроков дальнейшее пролонгирование беременности происходит на фоне сниженного воспалительного ответа, и преобладающей популяцией Т-клеток в децидуальной оболочке становятся Th2- и Т-регуляторные клетки, способные подавлять избыточные воспалительные реакции и индуцировать толерантность иммунной системы матери к антигенам плода. Выделяют несколько типов регуляторных клеток: клетки 1 типа (характеризуются продукцией высоких концентраций ИЛ-10); Foxp3⁺ регуляторные Т-клетки (необходимы для предупреждения иммунологической аутореактивности); Th3-клетки (характеризуются высо-

кой продукцией TGF-β, низкой продукцией ИЛ-4 и ИЛ-10 и отсутствием секреции ИФН-γ и ИЛ-12); двойные негативные Т-регуляторные клетки (имеют фенотип TCR⁺CD3⁺CD4⁻CD8⁻ и ингибируют иммунный ответ посредством Fas/FasL разрушения эффекторных клеток) [46].

Наиболее хорошо изученными при акушерских осложнениях являются Foxp3⁺ Т-регуляторные клетки, которые принято подразделять на натуральные, имеющие тимическое происхождение, и индуцибельные, происходящие из CD4⁺CD25⁻ предшественников в периферических органах в присутствии ИЛ-2 и TGF-β [47]. Доказано, что у пациенток с ПВ содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови ниже, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью [44, 47]. Несмотря на то что лимфоциты связываются с тромбоцитами наименее активно из всех популяций лейкоцитов, задокументированы экспрессия PSGL-1 на Т-регуляторных клетках и формирование комплексов с тромбоцитами. Более того, показано, что при развитии воспалительного процесса тромбоциты образуют комплексы с нейтрофильными гранулоцитами и Т-регуляторными клетками в течение разных фаз воспаления, и взаимодействие тромбоцитов с Т-регуляторными клетками необходимо для рекрутинга лимфоцитарных клеток в место локализации воспаления и последующей их активации [48].

Данное наблюдение позволяет предположить, что появление индуцибельных Т-регуляторных клеток в плаценте может происходить в результате их рекрутинга сходным образом.

ТРОМБОЦИТЫ В СИСТЕМЕ HLA

Следует учитывать, что на поверхности тромбоцитов представлены антигены HLA I класса и другие аллоантигены, что делает их активными участниками материнско-фетальных иммунных взаимодействий [49]. Более того, присутствие HLA на тромбоцитах может иметь значение для элиминации анти-HLA антител из плазмы крови беременных женщин [50]. Большой интерес представляют факт слияния мембран тромбоцитов с мембранами опухолевых клеток и способность тромбоцитов интегрировать HLA-I в мембрану клетки, с которой тромбоцит вступает во взаимодействие [51]. На поверхности клеток трофобласта представлены молекулы классического (HLA-C) и неклассического (HLA-G) типов главного комплекса гистосовместимости I класса.

HLA-C взаимодействуют с ингибирующими рецепторами (KIR2DL1, 2, 3) на поверхности децидуальных NK-клеток. Некоторые KIR/HLA-C комбинации ассоциированы с неэффективной инвазией трофобласта и развитием осложненно-го течения беременности [52].

Роль HLA-G состоит в формировании иммунологической толерантности посредством взаимодействия с ILT-2 (immunoglobulin-like transcript 2, CD85j), ILT-4 (immunoglobulin-like transcript 4, CD85d), KIR2DL4 и NKG2A на поверхности лейкоцитов, что приводит к апоптозу цитотоксических лимфоцитов, иммобилизации NK-клеток, ингибированию мононуклеарных клеток, супрессии пролиферации лимфоцитов, ингибированию секреции иммуноглобулинов активированными В-клетками и формированию иммуносупрессивного микроокружения [53]. При исследовании функциональной активности тромбоцитов в присутствии HLA-G показано, что данная молекула не оказывает влияния на адгезию и агрегацию [54]. Тем не менее можно предположить, что растворимые факторы тромбоцитарного происхождения способны инициировать более активную экспрессию данной молекулы на клетках трофобласта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное подтверждает значимую роль тромбоцитов и продуктов их активации в создании условий, необходимых для наступления беременности и успешного ее протекания до доношенного срока. Функциональное состояние тромбоцитов определяет успех плацентации как непосредственно (через контроль гемодинамических показателей в сосудах плаценты, усиление инвазивности вневорсинчатого трофобласта, влияние на эндокринный фон), так и опосредованно (путем модулирования функций иммунокомпетентных клеток децидуальной оболочки), что подчеркивает их значимость в реализации идиопатического привычного выкидыша.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малышкина А.И., Таланова И.Е., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Прогнозирование исходов беременности при привычном невынашивании. Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя». 2022: 53–4. [Malyshkina A.I., Talanova I.E., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V. Prediction of pregnancy outcomes in recurrent miscarriage. Materials of the XXIII All-Russian scientific and educational forum 'Mother and Child'. 2022: 53–4. (in Russian)]
2. Shao X., Wang D., Xu Y., Guo L. et al The high platelet counts as predictor for early foetal demise. *Ann. Med.* 2021; 53(1): 1502–8. DOI: 10.1080/07853890.2021.1968027
3. Dimakou D.B., Lissauer D., Tamblin J., Coomarasamy A. et al. Understanding human immunity in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022; 270: 17–29. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.12.024
4. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Крошкина Н.В., Воронин Д.Н. Роль клеток врожденного иммунитета в обеспечении успеха беременности на ранних сроках гестации. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62(2): 151–9. [Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S., Kroshkina N.V., Voronin D.N. The role of innate immunity cells in pregnancy success during early term of gestation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2013; 62(2): 151–9. (in Russian)]
5. Forstner D., Maninger S., Nonn O., Guettler J. et al Platelet-derived factors impair placental chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2020; 98: 193–207. DOI: 10.1007/s00109-019-01866-x
6. Moser G. Maternal platelets — friend or foe of the human placenta? *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 5639. DOI: 10.3390/ijms20225639
7. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Медицинская иммунология.* 2018; 20(6): 785–96. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medical Immunology.* 2018; 20(6): 785–96. (in Russian)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
8. Ящук А.Г., Масленников А.В., Даутова Л.А., Галимов Ш.Н. и др. Роль тромбоцитов в реализации репродуктивной функции у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017; 4: 20–4. [Iashchuk A.G., Maslennikov A.V., Dautova L.A., Galimov Sh.N. et al. The role of platelets in female reproductive function. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017; 17(4): 20–4. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush201717420-24
9. Osuga Y., Toyoshima H., Mitsuhashi N., Taketani Y. The presence of platelet-derived endothelial cell growth factor in human endometrium and its characteristic expression during the menstrual cycle and early gestational period. *Hum. Reprod.* 1995; 10(4): 989–93. DOI 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136083
10. Forstner D., Guettler J., Gauster M. Changes in maternal platelet physiology during gestation and their interaction with trophoblasts. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 10732. DOI: 10.3390/ijms221910732
11. Sato Y., Fujiwara H., Zeng B.X., Higuchi T. et al. Platelet-derived soluble factors induce human extravillous trophoblast migration and differentiation: platelets are a possible regulator of trophoblast infiltration into maternal spiral arteries. *Blood.* 2005; 106(2): 428–35. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0491
12. Ludwig N., Hilger A., Zarbock A., Rossaint J. Platelets at the crossroads of pro-inflammatory and resolution pathways during inflammation. *Cells.* 2022; 11: 1957. DOI: 10.3390/cells11121957
13. Hilt Z.T., Pariser D.N., Ture S.K., Mohan A. et al. Platelet-derived β 2M regulates monocyte inflammatory responses. *JCI Insight.* 2019; 4(5): e122943. DOI: 10.1172/jci.insight.122943
14. Hamzeh-Cognasse H., Damien P., Nguyen K.A., Zeni F. et al Contribution of activated platelets to plasma IL-27 levels. *Crit. Care.* 2013; 17(1): 411. DOI: 10.1186/cc11925
15. Park D.-W., Yang K.-M. Hormonal regulation of uterine chemokines and immune cells. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2011; 38(4): 179–85. DOI: 10.5653/cepm.2011.38.4.179

венно (через контроль гемодинамических показателей в сосудах плаценты, усиление инвазивности вневорсинчатого трофобласта, влияние на эндокринный фон), так и опосредованно (путем модулирования функций иммунокомпетентных клеток децидуальной оболочки), что подчеркивает их значимость в реализации идиопатического привычного выкидыша.

16. Bódis J., Papp S., Vermes I., Sulyok E. et al. “Platelet-associated regulatory system (PARS)” with particular reference to female reproduction. *J. Ovarian Res.* 2014; 16(7): 55. DOI: 10.1186/1757-2215-7-55
17. Qi Q., Liu X., Zhang Q., Guo S.-W. Platelets induce increased estrogen production through NF- κ B and TGF- β 1 signaling pathways in endometriotic stromal cells. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 1281. DOI: 10.1038/s41598-020-57997-6
18. Dupuis M., Severin S., Noirrit-Esclassan E., Arnal J.-F. et al. Effects of estrogens on platelets and megakaryocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(12): 3111. DOI: 10.3390/ijms20123111
19. Sedgwick A.E., D'Souza-Schorey C. The biology of extracellular microvesicles. *Traffic.* 2018; 19(5): 319–27. DOI: 10.1111/tra.12558
20. Heemskerck J.W.M., Mattheij N.J.A., Cosemans J.M.E.M. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11(1): 2–16. DOI: 10.1111/jth.12045
21. Andreeva T., Komsa-Penkova R., Langari A., Krumova S. et al. Morphometric and nanomechanical features of platelets from women with early pregnancy loss provide new evidence of the impact of inherited thrombophilia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(15): 7778. DOI: 10.3390/ijms22157778
22. Rajaratnam N., Ditlevsen N.E., Sloth J.K., Bæk R. et al. Extracellular vesicles: an important biomarker in recurrent pregnancy loss? *J. Clin. Med.* 2021; 10(12): 2549. DOI 10.3390/jcm10122549
23. Loguinova M., Pinegina N., Kogan V., Vagida M. et al. Monocytes of different subsets in complexes with platelets in patients with myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2018; 118(11): 1969–81. DOI: 10.1055/s-0038-1673342
24. Павлов О.В., Чепанов С.В., Селютин А.В., Зайнулина М.С. и др. Определение и иммунофенотипирование тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в периферической крови с помощью проточной цитофлуориметрии. *Медицинская иммунология.* 2021; 23(2): 401–10. [Pavlov O.V., Chepanov S.V., Selutin A.V., Zainulina M.S. et al. Flow cytofluorimetric detection and immunophenotyping of platelet-monocyte complexes in peripheral blood. *Medical Immunology.* 2021; 23(2): 401–10. (in Russian)]. DOI: 10.15789/1563-0625-FCD-2124
25. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. *Медицинская иммунология.* 2019; 21(1): 9–20. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Medical Immunology.* 2019; 21(1): 9–20. (in Russian)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20
26. Тетруашвили Н.К., Кречетова Л.В., Сарибегова В.А., Вторушина В.В. и др. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациенток с привычным выкидышем аллоиммунного генеза в течение беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2017; 4: 28–36. [Tetruashvili N.K., Krechetova L.V., Saribegova V.A., Vtorushina V.V. et al. Dynamics of subpopulation structure of lymphocytes of peripheral blood at patients with a habitual abortion of alloimmunity genesis during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2017; 4: 28–36. (in Russian)]
27. Загайнова В.А., Коган И.Ю., Беспалова О.Н., Сельков С.А. и др. Роль периферических и эндометриальных NK-клеток при повторных репродуктивных потерях. *Акушерство и гинекология.* 2021; 7: 19–27. [Zagainova V.A., Kogan I.Yu., Bepalova O.N., Selkov S.A. et al. The role of peripheral and endometrial natural killer cells in recurrent reproductive losses. *Obstetrics and Gynecology.* 2021; 7: 19–27 (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2021.7.19-27
28. Михайлова В.А., Белякова К.Л., Сельков С.А., Соколов Д.И. Особенности дифференцировки NK-клеток: CD56dim и CD56bright NK-клетки во время и вне беременности. *Медицинская иммунология.* 2017; 19(1): 19–26. [Mikhailova V.A., Belyakova K.L., Selkov S.A., Sokolov D.I. Peculiarities of NK cells differentiation: CD56dim and CD56bright NK cells at pregnancy and in non-pregnant state. *Medical Immunology.* 2017; 19(1): 19–26. (in Russian)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-1-19-26
29. Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Фенотипические и функциональные характеристики NK-клеток при беременности. *Акушерство и гинекология.* 2011; 5: 4–9. [Mikhailova V.A.,

- Selkov S.A., Sokolov D.I. Phenotypic and functional characteristics of NK cells in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; 5: 4–9. (in Russian)]
30. Du Y., Liu X., Guo S.-W. Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. *Hum. Reprod.* 2017; 32(4): 794–810. DOI: 10.1093/humrep/dex014
 31. Cluxton C.D., Spillane C., O'Toole S.A., Sheils O. et al. Suppression of natural killer cell NKG2D and CD226 anti-tumour cascades by platelet cloaked cancer cells: implications for the metastatic cascade. *PLoS One*. 2019; 14(3): e0211538. DOI: 10.1371/journal.pone.0211538
 32. Scheuerer B., Ernst M., Dürbaum-Landmann I., Fleischer J. et al. The CXCL chemokine platelet factor 4 promotes monocyte survival and induces monocyte differentiation into macrophages. *Blood*. 2000; 95(4): 1158–66.
 33. Павлов О.В., Сельков С.А. Плацентарные макрофаги. Морфофункциональные характеристики и роль в гестационном процессе. СПб.: Эко-Вектор; 2018. 223 с. [Pavlov O.V., Selkov S.A. Placental macrophages. Morphofunctional characteristics and the role in gestation. SPb.: Eco-Vector; 2018. 223 p. (in Russian)]
 34. Вишнякова П.А., Ельчанинов А.В., Киселева В.В., Муминова К.Т. и др. Роль плацентарных макрофагов при физиологической беременности и преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2022; 4: 5–12. [Vishnyakova P.A., Elchaninov A.V., Kiseleva V.V., Muminova K.T. et al. The role of placental macrophages in physiological pregnancy and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 4: 5–12. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2022.4.5-12
 35. Tsao F.-Y., Wu M.-Y., Chang Y.-L., Wu C.-T. et al. M1 macrophages decrease in the decidua from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions. *J. Formos. Med. Assoc.* 2018; 117(3): 204–11. DOI: 10.1016/j.jfma.2017.03.011
 36. Gudbrandsdottir S., Hasselbalch H.C., Nielsen C.H. Activated platelets enhance IL-10 secretion and reduce TNF- α secretion by monocytes. *J. Immunol.* 2013; 191(8): 4059–67. DOI: 10.4049/jimmunol.1201103
 37. Linke B., Schreiber Y., Picard-Willems B., Slattey P. et al. Activated platelets induce an anti-inflammatory response of monocytes/macrophages through cross-regulation of PGE2 and cytokines. *Mediators Inflamm.* 2017; 463216. DOI: 10.1155/2017/1463216
 38. Carestia A., Mena H.A., Olexen C.M., Wilczyński J.M.O. et al. Platelets promote macrophage polarization toward pro-inflammatory phenotype and increase survival of septic mice. *Cell Rep.* 2019; 28(4): 896–908. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.06.062
 39. Lisman T. Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease. *Cell Tissue Res.* 2018; 371(3): 567–76. DOI: 10.1007/s00441-017-2727-4
 40. Ivanova E., Kyurkchiev D., Altankova I., Dimitrov J. et al. CD83 monocyte-derived dendritic cells are present in human decidua and progesterone induces their differentiation in vitro. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005; 53(4): 199–205. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2005.00266.x
 41. Wei R., Lai N., Zhao L., Zhang Z. et al. Dendritic cells in pregnancy and pregnancy-associated diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 133: 110921. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110921
 42. Singh M.V., Suwunnakorn S., Simpson S.R., Weber E.A. et al. Monocytes complexed to platelets differentiate into functionally deficient dendritic cells. *J. Leukoc. Biol.* 2021; 109(4): 807–20. DOI: 10.1002/JLB.3A0620-460RR
 43. Nishat S., Wuescher L.M., Worth R.G. Platelets enhance dendritic cell responses against *Staphylococcus aureus* through CD40-CD40L. *Infect. Immun.* 2018; 86(9): e00186–18. DOI: 10.1128/IAI.00186-18
 44. Wang W., Zhao Y., Zhou X., Sung N. et al. Dynamic changes in regulatory T cells during normal pregnancy, recurrent pregnancy loss, and gestational diabetes. *J. Reprod. Immunol.* 2022; 150: 103492. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103492
 45. Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Вторушина В.В., Николаева М.А. и др. Активация лимфоцитов в формировании иммунной толерантности у женщин с привычным выкидышем. *Биохимия*. 2020; 85(5): 682–94. [Krechetova L.V., Vanko L.V., Vtorushina V.V., Nikolaeva M.A. et al. Lymphocyte activation in the development of immune tolerance in women with recurrent pregnancy loss. *Biochemistry*. 2020; 85(5): 682–94. (in Russian)]. DOI: 10.1134/S0006297920050077
 46. Kushwah R., Hu J. Role of dendritic cells in the induction of regulatory T cells. *Cell Biosci.* 2011; 1(1): 20. DOI: 10.1186/2045-3701-1-20
 47. Кречетова Л.В., Хачатрян Н.А., Тетруашвили Н.К., Вторушина В.В. и др. Особенности фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем. *Акушерство и гинекология*. 2014; 10: 27–32. [Krechetova L.V., Khachatryan N.A., Tetruashvili N.K., Vtorushina V.V. et al. Specific features of peripheral blood lymphocyte phenotype in women with recurrent miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 10: 27–32. (in Russian)]
 48. Rossaint J., Thomas K., Mersmann S., Skupski J. et al. Platelets orchestrate the resolution of pulmonary inflammation in mice by T reg cell repositioning and macrophage education. *J. Exp. Med.* 2021; 218(7): e20201353. DOI: 10.1084/jem.20201353
 49. Селютин А.В., Чепанов С.В., Павлов О.В., Корнюшина Е.А. и др. Роль тромбоцитарно-моноцитарных комплексов периферической крови в репродуктивных процессах и методы их исследования. *Акушерство и гинекология*. 2021; 8: 50–8. [Selyutin A.V., Chepanov S.V., Pavlov O.V., Kornushina E.A. et al. The role of peripheral blood platelet-monocyte aggregates in reproductive processes and their study methods. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 8: 50–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2021.8.50-58
 50. Jung J., Barron C. Elimination of HLA antibodies by platelet adsorption. *Immunohematology*. 2020; 36(1): 1–3.
 51. Placke T., Örgel M., Schaller M., Jung G. et al. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res.* 2012; 72(2): 440–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1872
 52. Kumpel B.M., Monoussaka M.S. Placental immunology and maternal alloimmune responses. *Vox Sang.* 2012; 102(1): 2–12. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2011.01533.x
 53. Ferreira L.M.R., Meissner T.B., Tilburgs T., Strominger J.L. HLA-G: at the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends Immunol.* 2017; 38(4): 272–86. DOI: 10.1016/j.it.2017.01.009
 54. Guettler J., Forstner D., Cvim G., Maninger S. et al. Maternal platelets pass interstices of trophoblast columns and are not activated by HLA-G in early human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2021; 144: 103280. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103280 

Поступила / Received: 29.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.09.2022

Об авторе / About the author

Жукова Анастасия Сергеевна / Zhukova, A.S. — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4590-3971. <https://orcid.org/0000-0003-1155-014X>. E-mail: anastasia.s.belyaeva@gmail.com

Ванько Людмила Викторовна / Vanko, L.V. — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3088-3311. <https://orcid.org/0000-0003-1139-3797>. E-mail: l_vanko@oparina4.ru

Кречетова Любовь Валентиновна / Krechetova, L.V. — д. м. н., заведующая лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1201-4297. <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>. E-mail: k_lv@mail.ru

Хорошкеева Ольга Владимировна / Khoroshkeeva, O.V. — врач 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 6815-9934. <https://orcid.org/0000-0002-5153-5422>. E-mail: o_khoroshkeeva@oparina4.ru

Тетруашвили Нана Карлосовна / Tetruashvili, N.K. — д. м. н., доцент, заместитель директора Института акушерства по научной работе, заведующая отделом медицины плода и 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3803-7764. <https://orcid.org/0000-0002-9201-2281>. E-mail: tetrauly@mail.ru