

С. В. ШИРШЕВ

**МЕХАНИЗМЫ
ИММУННОГО КОНТРОЛЯ
ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКЦИИ**

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ИНСТИТУТ ЭКОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ МИКРООРГАНИЗМОВ

С. В. ШИРШЕВ

**МЕХАНИЗМЫ
ИММУННОГО КОНТРОЛЯ
ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКЦИИ**

ЕКАТЕРИНБУРГ 1999

Ширшев С. В. **Механизмы иммунного контроля процессов репродукции.** Екатеринбург: УрО РАН, 1999. ISBN 5—7691—0847—9.

В монографии освещены вопросы гестационного процесса млекопитающих и человека, связанные с иммунной системой матери. В свете современных данных рассматриваются взаимоотношения полуаллогенного плода с иммунокомпетентными клетками. Подробно изложена анатомо-гистологическая структура провизорных органов, плаценты и децидуальной оболочки в контексте антигенной экспрессии. Представлены новые сведения о феноменологии, генетике и функционировании молекул HLA-G, экспрессируемых клетками трофобласта. В книге приведены новые данные о генетике и функционировании молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), молекулярных основах процесса антигенного распознавания. Впервые представлены сведения о функционировании $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов и НК-клеток интраэпителиального компартмента, в частности маточно-плацентарной ткани. Рассматриваются механизмы цитокинового контроля роста и функционирования клеток плаценты и лимфоцитов маточно-плацентарного компартмента во время нормальной беременности. Кроме того, большое внимание уделено вопросу изменений иммунной системы матери во время физиологически протекающей беременности и механизмам рекуррентных спонтанных абортсв иммунного генеза.

Монография рассчитана на иммунологов, акушеров и гинекологов, а также других специалистов биологического и медицинского профиля, занимающихся вопросами иммунологии репродукции, регуляции иммунного ответа и онтогенеза.

Ответственный редактор
академик РАН профессор **В. А. Черешнев**

Рецензент
академик РАЕН профессор **А. А. Ярилип**

Автор выражает искреннюю благодарность главному специалисту института Е. Г. Мульменко, урожденной Альянки, за неоценимую помощь в работе с англоязычными источниками литературы.

III $\frac{\text{ПРП—1998—77(98)—144}}{8\text{П6(03)1998}}$ ПВ—1999

ISBN 5—7691—0847—9

© Ширшев С. В., 1999 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Структурная и анатомо-функциональная характеристика антигенов плаценты	3
1.1. Провизорные органы	3
1.2. Структура человеческой плаценты и децидуальной оболочки	8
1.3. Структурно-функциональная организация главного комплекса гистосовместимости (МНС)	17
1.3.1. Структурная организация молекул комплекса МНС I и II классов	17
1.3.2. Избирательная экспрессия молекул МНС на иммунокомпетентных клетках	19
1.3.3. Механизмы антигенной презентации, связанные с молекулами МНС I класса	21
1.3.4. Механизмы антигенной презентации, связанные с молекулами МНС II класса	27
1.3.5. Гены МНС, кодирующие белки, вовлекаемые в антигенную обработку и презентацию, и белки со специализированными иммунными функциями	33
1.3.6. Полиморфизм белков, кодируемых генами МНС I и II классов	37
1.3.7. Резюме	41
1.4. Антигены трофобласта	42
1.4.1. Общий трофобласт-лейкоцитарный антиген (TLX) ..	45
1.4.2. Щелочная фосфатаза плацентарного типа (PLAP) ..	46
1.4.3. Главный основной (щелочной) протеин (MBP)	47
1.4.4. Антигены, экспрессируемые на клетках, формирующих внутреннюю клеточную массу	48
1.4.5. Экспрессия антигенов МНС клетками трофобласта ..	49
1.4.5.1. Феноменология и физиологические аспекты трофобластных HLA-G-молекул	54
1.4.5.2. Связь экспрессии молекул HLA-G с процессами дифференцировки цитотрофобластов и их инвазивной способностью	60
1.4.5.3. Молекулярно-генетические аспекты механизмов экспрессии молекул HLA-G в период развития экстраэмбриональной ткани	61
1.4.5.4. Регуляторные механизмы подавления экспрессии классических генов МНС I класса человеческого трофобласта	68

1.4.5.5. Механизмы посттранскрипционного негативного контроля экспрессии молекул HLA-I на клеточной поверхности ворсинчатого трофобласта	74
1.5. Некоторые негормональные рецепторы трофобластной мембраны	78
1.5.1. Рецепторы к трансферрину (Trf)	79
1.5.2. Ретровирусная и онкогенная экспрессия на трофобласте	80
1.6. Некоторые механизмы иммунологической амплификации в плаценте	81
1.7. Плацента как онкофетальная структура	83
1.8. Заключение	85
Глава 2. Иммунокомпетентные клетки плаценты	99
2.1. Структурно-функциональная характеристика макрофагов плаценты	101
2.1.1. Распространение утероплацентарных макрофагов	102
2.1.2. Основные функции утероплацентарных макрофагов	103
2.1.3. Цитокины макрофагов (монокины)	105
2.1.4. Инфекции утероплацентарной единицы; последствия активации макрофагов	108
2.2. Большие гранулярные NK-подобные клетки децидуальной оболочки и метриальных желез	112
2.2.1. Общая характеристика механизмов, регулирующих функциональную активность NK-клеток	114
2.2.1.1. Ингибиторные рецепторы I и II типа	115
2.2.1.2. Лиганды ингибиторных рецепторов	117
2.2.1.3. Ингибиторный сигнал	118
2.2.1.4. Активирующие формы рецепторов, принадлежащих к семейству ингибиторных рецепторов	119
2.2.1.5. Активация NK-функции	120
2.2.2. Функциональная и фенотипическая характеристика гранулярных клеток метриальной железы (GMG), локализующихся в децидуальной оболочке беременной матки у мышей	121
2.2.3. Механизмы потенциальных цитотоксических эффектов DGL и их аналогов, локализующихся в децидуе и гранулированной метриальной железе (GMG) у мышей	126
2.2.4. Фенотипические и функциональные особенности децидуальных гранулированных лейкоцитов (DGL) в сравнении с CD3 ⁺ -лейкоцитами периферической крови (ЛПК) у человека	128
2.3. $\gamma\delta$ Т-клетки децидуально-плацентарного комплекса	132
2.3.1. Общая характеристика $\gamma\delta$ Т-клеток	132
2.3.2. Феноменология антигенного распознавания $\gamma\delta$ Т-клеток децидуально-плацентарного комплекса	136
2.3.3. Эффекторные функции $\gamma\delta$ Т-клеток плаценты	139
2.3.4. Регуляторные функции $\gamma\delta$ Т-клеток плаценты и децидуальной оболочки	142
2.4. Заключение	144

Глава 3. Основные принципы взаимодействия фетоплацентарного комплекса с организмом матери	153
3.1. Современные представления о механизмах распознавания антигенов Т-клетками	153
3.1.1. Т-клеточный рецепторный комплекс и механизмы взаимодействия с антигенами	155
3.1.2. Роль CD3-комплекса в механизмах $\alpha\beta$ TCR-ассоциируемого распознавания антигенов	158
3.1.3. Структура и функции корецепторных молекул CD4 и CD8 при антигенном распознавании	160
3.1.4. Альтернативная форма Т-клеточного рецептора — $\gamma\delta$ TCR	162
3.1.5. Распознавание Т-клеткой комплекса пептидного (антигенного) фрагмента, связанного с молекулой МНС	165
3.1.6. Резюме	169
3.2. Особенности распознавания антигенов фетоплацентарной единицы иммунокомпетентными клетками, ассоциированными с маточно-плацентарным комплексом	171
3.3. Особенности функционирования иммунокомпетентных клеток матери в зоне фетоплацентарного комплекса	172
3.3.1. Влияние иммунного ответа матери на развитие фетоплацентарной единицы	173
3.3.2. Влияние фетоплацентарной единицы на иммунный ответ матери	177
3.3.3. Тесная связь беременности с доминированием иммунных ответов по Th2-типу	179
3.4. Цитокины иммунокомпетентных и аксессуарных клеток децидуальной оболочки матки как основные медиаторы трофической и дистрофической активности	183
3.4.1. Колониестимулирующие факторы (CSF)	184
3.4.2. Интерлейкины (IL)	186
3.5. Заключение	192
Глава 4. Иммунобиологические аспекты беременности	200
4.1. Плод как аллотрансплантат	201
4.2. Иммунная реактивность матери в период физиологически протекающей беременности	202
4.2.1. Изменения, претерпеваемые центральными и периферическими органами иммунной системы	203
4.2.2. Количественные изменения лейкоцитов периферической крови	204
4.2.3. Моноцитарно-фагоцитарная система	206
4.2.4. Количественные и качественные изменения сывороточных иммуноглобулинов	211
4.2.5. Функциональная активность В-лимфоцитов и гуморальные иммунные реакции	215
4.2.6. Функциональная активность Т-лимфоцитов и клеточноопосредованные иммунные реакции	218
4.2.7. NK-клеточная активность	224

4.2.8. Блокирующие факторы сыворотки	225
4.3. Заключение	230
Глава 5. Спонтанные абортс иммуного генеза	237
5.1. Значение функциональной активности НК-клеток в развитии спонтанных рекуррентных абортов	238
5.2. Особенности гуморального иммуного ответа и уровня экспрессии молекул адгезии, способствующие развитию иммуных абортов	243
5.2.1. Синдром гиперкоагуляции, инициируемый антифосфолипидными антителами	246
5.3. Дисбаланс цитокиновой сети — возможная причина рекуррентных спонтанных абортов	252
5.3.1. Иммуноотрофическая активность матери и проблемы первичного бесплодия	252
5.3.2. Возможные механизмы нарушения цитокиновых взаимоотношений на уровне фетоплацентарной единицы и их патогенетическая значимость для спонтанных абортов	255
5.4. Эндотоксиновая нагрузка при инфицировании матери как критический эпизод беременности	260
5.5. Значение паракринных гормональных систем в механизмах развития спонтанных абортов	264
5.5.1. Гормоны репродукции и их роль в физиологии беременности	265
5.5.2. PGE ₂ как фетопротективный фактор в условиях физиологично развивающейся беременности	267
5.6. Иммунологические подходы в предотвращении спонтанных абортов	268
5.7. Заключение	273
Вместо заключения	282
Список литературы	311
Список сокращений	375