

Иммуногенетический диалог матери и эмбрионов как фактор становления иммунного статуса потомков

Л.А. Герлинская¹✉, А.В. Варлачев², Г.И. Кротов², Г.В. Концевая¹, М.П. Мошкин¹

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Фонд перспективных исследований, Москва, Россия

Несмотря на достижения медицины, около 4 млн детей в возрасте до 6 мес. ежегодно умирают по всему миру из-за инфекции, что составляет 450 смертей в час (по данным Международного чрезвычайного детского фонда ООН – UNICEF). Степень развития иммунной системы детей, родившихся в срок, определяется многими факторами, в том числе иммуногенетическим сходством или различием организмов матери и плода, что, в свою очередь, обусловлено генотипами брачных пар, а также подбором суррогатных матерей при экстракорпоральном оплодотворении. Из проведенного нами обзора литературы следует, что на устойчивость потомков к инфекциям и аллергенам значимое влияние оказывают иммуногенетические взаимодействия организмов матери и плода, которые осуществляются на всех этапах пре- и постнатального развития. До имплантации иммунные реакции формируются под влиянием антигенов, лейкоцитов и цитокинов семенной жидкости, а также генов главного комплекса гистосовместимости, которые экспрессируются в эмбрионах уже на стадии двух клеток. Складывающийся при этом гуморальный фон программирует эффективность вынашивания и во многом предопределяет фенотипические свойства будущих потомков, включая и их иммунокомпетентность. После имплантации существенное иммуномоделирующее значение приобретает трансплацентарный перенос иммуноглобулинов и иммунокомпетентных клеток. Важно подчеркнуть, что, хотя вещества с высокой молекулярной массой обычно не проходят через плаценту, это правило не относится к иммуноглобулину G (IgG), который при молекулярной массе ~160 кДа преодолевает трансплацентарный барьер благодаря связыванию с Fc-рецептором плода. При этом уровень IgG у новорожденных обычно коррелирует с уровнем материнских антител. В период естественного вскармливания иммунная защита новорожденных обеспечивается механизмами врожденного иммунитета и факторами гуморального иммунитета матерей. Показано, что иммуноглобулины из молока многих видов животных переносятся через неонатальный кишечный эпителий в кровоток. Поскольку грудное молоко содержит в большом количестве различные иммуноактивные компоненты, включая белки, цитокины, гормоны, иммуноглобулины, экзосомы, содержащие микроРНК, и жизнеспособные иммунные клетки, то иммуномодулирующие эффекты грудного молока сохраняются и после элиминации материнских иммуноглобулинов из кровообращения потомков, вплоть до зрелого возраста. Анализ многочисленных экспериментальных данных показывает, что исследования механизмов взаимодействия материнского организма с эмбрионами и новорожденными формируют базу знаний для поиска средств направленной модуляции иммунного статуса потомков, которая может сохранять свое влияние на протяжении всей последующей жизни.

Ключевые слова: беременность; иммунорегуляторные механизмы; программирование развития; иммунные факторы; эндокринные факторы; трансплацентарный перенос; иммунные комплексы; естественное вскармливание.

Mother-fetus immunogenetic dialogue as a factor of progeny immune system development

L.A. Gerlinskaya¹✉, A.V. Varlachev², G.I. Krotov², G.V. Kontsevaya¹, M.P. Moshkin¹

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Foundation for Advanced Studies, Moscow, Russia

Despite the advances in medicine, about 4 million children under the age of 6 months die annually around the world due to infection, which is 450 deaths per hour (UNICEF, 2009). The degree of development of the immune system of children born in time is determined by many factors, including the immunogenetic similarity or difference of mother and fetus organisms, which, in turn, is due to the genotypes of mating pairs, as well as the selection of surrogate mothers during *in vitro* fertilization. From our review of the literature, it follows that immunogenetic interactions of mother and fetus organisms, which occur at all stages of pre- and post-natal development, have a significant effect on the resistance of offspring to infections and allergens. Before implantation, the mother's immune responses are formed under the influence of semen fluid antigens, leukocytes and cytokines, as well as under the influence of the genes of the major histocompatibility complex, which are expressed in embryos at the stage of two cells. After implantation, transplacental transfer of immunoglobulins and immunocompetent cells becomes of immunomodulating importance. It is important to emphasize that, although substances with a high molecular weight usually do not pass through the placenta, this rule does not apply to immunoglobulin G (IgG), which, with a molecular weight of about 160 kDa, overcomes the transplacental barrier due to binding to the fetal Fc receptor. The level of IgG in newborns usually correlates with the level of maternal antibodies. During the period of natural feeding, the immune protection of newborns is provided by the mechanisms of innate immunity and the factors of humoral immunity of mothers. It has been shown that immunoglobulins from the milk of many animal species are transferred through the neonatal intestinal epithelium to the blood. Since breast milk contains large amounts of various immunoreactive components, including proteins, cytokines, hormones, immunoglobulins, exosomes containing micro-RNA, and viable immune cells, the immunomodulating effects of breast milk persist even after elimination of maternal immunoglobulins from the blood of the offspring, up to maturation. Analysis of a large body of experimental

data shows that the study of mechanisms of “mother-fetus” and “mother-newborn” interactions are the basis of a knowledge base needed to find means of life-long directed modulation of the descendants’ immune status.

Key words: pregnancy; immunoregulatory mechanisms; development programming; immune factors; endocrine factors; transplacental transfer; immune complexes; breastfeeding.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Герлинская Л.А., Варлачев А.В., Кротов Г.И., Концевая Г.В., Мошкин М.П. Иммуногенетический диалог матери и эмбрионов как фактор становления иммунного статуса потомков. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(8):1009-1019. DOI 10.18699/VJ18.444

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Gerlinskaya L.A., Varlachev A.V., Krotov G.I., Kontsevaya G.V., Moshkin M.P. Mother-fetus immunogenetic dialogue as a factor of progeny immune system development. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(8):1009-1019. DOI 10.18699/VJ18.444 (in Russian)

Вадиму Ивановичу Евсикову,
вызвавшему интерес к проблеме, посвящается

При воспроизводстве млекопитающих во всех случаях, исключая скрещивания внутри инбредных линий, с момента фертилизации и до родов в организме матери живут и развиваются плоды (или плод), которые, несмотря на иммунологическую чужеродность, не подвергаются отторжению на протяжении длительного времени. Этой проблеме, известной как «парадокс Медавара» (Billingham et al., 1953), посвящено значительное число экспериментальных и обзорных работ, которые, наряду с объяснением механизмов долговременной совместимости иммунологически несовместимых организмов, вывели проблему иммуногенетического диалога за рамки внутриутробного развития. В частности, был поставлен вопрос о взаимодействии в системе мать—плод как об одном из механизмов становления морфофункциональных свойств потомков, включая пре- и постнатальное программирование их иммунного статуса. Среди механизмов иммуномодулирующего влияния матерей на формирование иммунного реагирования потомков можно выделить несколько наиболее важных этапов:

- эпигенетическое программирование онтогенетического развития иммунной системы, в том числе обусловленное иммуногенетическими различиями мать—плод;
- трансплацентарный перенос к потомкам материнских иммуноглобулинов и иммунокомпетентных клеток;
- формирование пассивного и активного иммунитета за счет содержащихся в материнском молоке иммунокомпетентных клеток.

Экспериментально обосновано, что пренатальный период — чрезвычайно чувствительный к изменениям внутриматочной среды, которые существенным образом влияют на эмбриональное и постнатальное развитие потомков (Szekeres-Bartho, 2002; Mold, McCune, 2012). В свою очередь, значительный вклад в модуляцию гуморального окружения зародышей вносит иммунное распознавание эмбриональных аллоантигенов, которое при иммуногенетических различиях матери и плода активирует многие иммунные и эндокринные процессы в материнском организме. В результате иммуноэндокринного диалога матери и плода осуществляются нормальное течение беременности и формирование у потомков механизмов иммунной защиты (Szekeres-Bartho, 2002; Mold, McCune,

2012; Erlebacher, 2013). Естественная активация материнских иммунорегуляторных механизмов играет положительную роль в развитии иммунной системы потомков, тогда как чрезмерная иммунная реакция (высокий уровень провоспалительных цитокинов) может увеличивать риск возникновения психомоторных расстройств, аутоиммунных заболеваний и предрасположенности к аллергиям в последующей жизни (Ellman, 2009; Bilbo, Schwarz, 2012).

Иммунная система развивающихся потомков демонстрирует высокую чувствительность к воздействию неблагоприятных факторов, в частности инфекционных агентов, воздействующих на организм матери в период беременности. Как правило, к наиболее чувствительным периодам онтогенеза относят периоды постимплантационного развития, роды и молочное вскармливание. Отчасти это объясняется тем, что в тканях эмбрионов и новорожденных обнаруживаются предшественники иммунных клеток: в возрасте 4–7 нед — клетки миелоидного происхождения, а в возрасте 8–18 нед — лимфоидные клетки (Dietert R.R., Dietert J.M., 2008). Это обстоятельство определило выбор сроков проведения подавляющего большинства исследований, посвященных проблеме модулирующего влияния условий пре- и постнатального развития на формирование иммунных реакций потомков. В качестве ключевых факторов материнского влияния на формирование механизмов иммунной защиты потомков рассматривается перенос материнских антител, цитокинов, иммунных клеток и, возможно, других факторов в места эмбрионального кровотока в постимплантационный период (трансплацентарный перенос) во время родов и молочного вскармливания (Williams et al., 2011; Ghosh et al., 2016).

Однако межорганизменный диалог в системе мать—плод начинается еще на стадии доимплантационного развития. Экспериментально установлено, что жизнеспособные эмбрионы секретируют ростовые факторы и цитокины, начиная с двухклеточной стадии развития (Guo et al., 2010). Ростовые факторы эмбрионального происхождения обнаруживаются в материнской циркуляции примерно через 72 ч после фертилизации. Действие этих факторов направлено на такие иммунные клетки, как макрофаги,

нейтрофилы и лейкоциты, оно также способствует доминированию Th2 цитокинов в иммунном ответе, но не подавляет при этом экспрессию Th1 цитокинов (Kuirkchieva et al., 2010). Этот парадоксальный результат указывает на способность эмбриональных ростовых факторов модулировать материнский иммунный ответ на антигены плода при сохранении адекватного ответа на патогены.

Таким образом, иммунные и эндокринные реакции матери на гуморальные сигналы эмбрионов формируют условия эмбрионального развития, которые существенным образом влияют на становление защитных функций потомков, что проявляется в их восприимчивости к патогенам и аллергенам окружающей среды. Ниже более детально рассмотрены механизмы иммуноэндокринного диалога в системе мать–плод начиная от момента фертилизации и заканчивая завершением вскармливания материнским молоком.

Факторы иммуноэндокринного программирования имплантации и развития потомков

Имплантация бластоцисты в материнский организм – ключевой этап в процессе размножения млекопитающих. Успех имплантации зависит от реализации сложной последовательности строго координированных генетических, гуморальных и клеточных взаимодействий между материнским и эмбриональным организмами. Двусторонние взаимодействия бластоцисты и материнского организма активируют локальный иммунный ответ матери и, как следствие, обеспечивают подготовку матки к имплантации, с другой стороны, материнские цитокины, гормоны и другие метаболиты вовлекаются в регуляцию эмбрионального развития. Наиболее драматичный этап беременности, зависящий от иммуногенетических различий матери и зародышей, – это этап преимплантационного развития эмбрионов (Choudhury, Knapp, 2001; Gerlinskaya, Evsikov, 2001; Szekeres-Bartho, 2002).

Этот период уникален тем, что он осуществляется при отсутствии прямых контактов клеток зародышей с клетками репродуктивного тракта в течение примерно недели (в случае человека) до имплантации в матку. Соответственно, эмбрион не связан с материнской системой кровообращения и свободно перемещается в изменяющейся внутриматочной гуморальной среде. До имплантации клетки зародыша претерпевают деления, апоптоз и дифференцировку. В естественных условиях на эти процессы прямое влияние оказывают цитокины, факторы роста, секретируемые эпителиальными клетками матки, и гормоны яичников. Эмбрионы, начиная со стадии зиготы, т.е. сразу после фертилизации, экспрессируют рецепторы цитокинов, которые воспринимают внешние регуляторные сигналы, определяющие темпы деления и жизнеспособность клеток, а также экспрессию генов эмбрионального развития (Robertson et al., 1994; Sharkey et al., 1995). В этот период факторы окружающей среды, такие как инфекции, воспаление, питание и другие, влияют на состав внутриматочной гуморальной среды и тем самым могут оказывать модифицирующие воздействия на реализацию индивидуальной генетической программы эмбрионального развития.

Любые факторы, вызывающие нарушения баланса в иммунных взаимоотношениях мать–плод на преимплантационной стадии развития, оказывают значимое влияние на чувствительность потомков к инфекциям (Szekeres-Bartho, 2002; Mold, McCune, 2012), а также на вероятность развития нейродегенеративных патологий (Susser et al., 2000; Brown et al., 2004). В этот период материнская иммунная система распознает профиль секретируемых ранними эмбрионами сигнальных молекул, которые вовлекаются в регуляцию локального иммунитета, содействуют адгезии эмбрионов и контролируют клеточное деление и апоптоз (Paidas et al., 2010; Barnea et al., 2012). В результате становления иммуногенетического и эндокринного диалога матери и плода формируются условия, обеспечивающие нормальное течение беременности и формирование у потомков механизмов иммунной защиты (Szekeres-Bartho, 2002; Mold, McCune, 2012; Erlebacher, 2013). Первыми молекулами, экспрессия которых фиксируется на протяжении периода развития от фертилизованной яйцеклетки до бластоцисты, являются гонадотропин-релизинг гормон (GnRH), ростовые факторы и цитокины.

Гормоны, контроль эмбрионального развития. GnRH экспрессируется, судя по мРНК, уже на стадии двух клеток и далее, вплоть до имплантации (Fishel et al., 1984; Woodward et al., 1993; Seshagiri et al., 1994). Показано, что иммунореактивный GnRH присутствует в преимплантационных эмбрионах на стадиях морулы и бластоцисты (Francisco et al., 1999). Результаты иммуногистохимического исследования преимплантационных эмбрионов мышей показали, что GnRH локализован в бластомерах компактизированной морулы, во внутренней клеточной массе эмбрионов и трофобластической бластоцисты (Seshagiri et al., 1994). Экспрессия мРНК GnRH и белка увеличивается начиная со стадии морулы, и это позволяет рассматривать GnRH в качестве потенциального паракринного фактора, участвующего в регуляции преимплантационного развития и имплантации (Casan et al., 1998; Raga et al., 1998). Инкубация преимплантационных эмбрионов в присутствии GnRH позитивно влияет на эмбриональное развитие, а внесение в инкубационную среду антагониста GnRH подавляет развитие эмбрионов. Более того, антагонист GnRH, добавленный в инкубационную среду в дозах 5 и 10 мМ, полностью блокирует развитие эмбрионов. Негативное влияние антагониста GnRH на развитие преимплантационных эмбрионов (число эмбрионов, достигших стадии бластоцисты) нивелируется увеличением концентрации в инкубационной среде агониста этого гормона (Francisco et al., 1999).

Помимо влияния на развивающийся эмбрион, эмбриональный GnRH вносит вклад в подготовку матки к процессу имплантации. Предпосылкой для этого является GnRH-устойчивая экспрессия рецептора к данному гормону, которая детектируется на всех стадиях преимплантационного развития и обеспечивает взаимодействие эмбрионального GnRH с материнским трубчатим эпителием и эндометрием, стимулируя тем самым восприимчивость эндометрия к имплантации (Hearn et al., 1988; Asirvatham et al., 1994; Das et al., 1994).

Кроме того, продуцируемый трофобластом GnRH – один из основных регуляторов синтеза и секреции хорио-

нического гонадотропного гормона (hCG) в преимплантационных эмбрионах (Seshagiri et al., 1994) и плаценте (Prager et al., 1992), и его основная роль заключается в поддержании синтеза и секреции прогестерона желтыми телами яичников (Zimmermann et al., 2009; Singh, Krishna, 2010). На преимплантационной стадии hCG стимулирует продукцию эндометрием фактора подавления лейкемии (LIF) и проангиогенного сосудистого эндотелиального фактора роста, которые играют критическую роль в процессе имплантации. Одновременно hCG ингибирует образование макрофагального колониестимулирующего фактора белка 1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, продукцию интерлейкина-6 (IL-6) эпителиальными клетками эндометрия (Licht et al., 2001, 2007). Эти изменения развиваются без существенного подъема концентрации прогестерона в крови. Эффекты перечисленных выше паракринных факторов связаны с их влиянием на децидуляцию, ангиогенез и подготовку матки к имплантации эмбрионов (Strakova et al., 2000; Srisuparp et al., 2001).

Помимо прямого воздействия на клетки эндометрия и развивающегося зародыша, эмбриональный GnRH, как и гипоталамический релизинг гормон, обладает эндокринным эффектом, направленным на спасение желтого тела и последующее высвобождение прогестерона. Собственная, не опосредованная через гонадотропные гормоны лютеотропная активность GnRH хорошо документирована (Duncan, 2000). Вместе с тем драматический подъем продукции hCG трофобластом приводит к повышению его концентрации в плазме крови матери от 5 до > 1.000 у. е./мл и стимулирует синтез и секрецию прогестерона (Carr et al., 1982). hCG активирует опосредованный регуляторным белком (StAR) транспорт холестерина, предшественника стероидных гормонов, и синтез прогестерона (Pidoux et al., 2007). Эмбриональные стволовые клетки экспрессируют прогестероновый рецептор A. Поэтому воздействие прогестерона на колонии эмбриональных стволовых клеток человека индуцирует организацию нейроэктодермальных клеток в розетки, схожие с нейрональными трубками. Подавление прогестеронового сигнального пути угнетает дифференциацию эмбриональных стволовых клеток человека в эмбриоидные тела и розетки (Gallego et al., 2010). Эти данные свидетельствуют о ключевой роли гонадотропного гормона и прогестерона в дифференциации эмбриональных стволовых клеток. Кроме того, прогестерон контролирует функцию эндометрия за счет увеличения секреции LIF и активации экспрессии гена интерлейкина-4 в Т-клетках (Herrler et al., 2003).

У человека и других видов млекопитающих прогестероновый сигнальный путь является ключевым в процессах становления и поддержания беременности. Классический взгляд на роль прогестерона при беременности часто ограничивается его функцией в репродукции, связанной с тем, что он секретируется клетками гранулезы в фолликулах яичника, желтом теле беременности и после 8-й недели беременности продуцируется развивающейся плацентой. Тем не менее хорошо известно, что прогестерон обладает иммуномодулирующими свойствами, которые вносят свой вклад в иммуносупрессию, обеспечивающую защиту эмбрионов от отторжения в период беременности.

Высокие концентрации прогестерона продлевают выживаемость ксеногенного и аллогенного трансплантатов, а также влияют на различные фазы иммунного ответа (Kyurkchieva et al., 2010). Прогестерон относят к числу мощных регуляторов иммунного ответа.

Влияние прогестерона на афферентное звено иммунного ответа приводит к сокращению жизненного цикла дендритных клеток путем усиления их дифференцировки и последующего апоптоза, а также к усилению секреции IL-10. С другой стороны, активность эффекторов иммунной системы, таких как Т-клетки и натуральные киллеры (NK), модулируется прогестероном в направлении стимуляции иммунного ответа Th2-типа и подавления активности NK-клеток. Под влиянием прогестерона изменяется профиль секретируемых В-клетками антител за счет увеличения продукции IgG (Kelemen et al., 1996). Другой важный результат иммуномодуляции прогестероном заключается в его влиянии на мезенхимальные стволовые клетки, в которых индуцируются синтез и секреция специфических белков, влияющих на деятельность нескольких типов иммунокомпетентных клеток.

Следует отметить, что почти ничего не известно о роли иммуногенетических различий матери и плода в регуляции прогестероновой функции на доимплантационной стадии эмбрионального развития. Значимость этого фактора доказывают наши исследования, выполненные на линиях мышей, которые различаются по генам главного комплекса гистосовместимости (МНС) BALB/c^d и C57BL^b. На примере внутри- и межлинейных скрещиваний и внутри- и межлинейных пересадок бластоцист было установлено, что у самок, вынашивающих аллогенные эмбрионы, отличающиеся по генам главного комплекса гистосовместимости, уровень прогестерона в плазме крови на пятые сутки после покрытия был существенно выше, чем у самок, вынашивающих сингенное потомство (Gerlinskaya, Evsikov, 2001). Участие иммунных факторов в модуляции прогестероновой функции матерей доказывают результаты наших экспериментов с однократной иммунизацией самок аллоантигенами самцов, проведенной на вторые сутки после внутрилинейного фертильного спаривания. В этом случае наблюдались достоверное увеличение концентрации прогестерона в крови в период имплантации (пятые сутки после покрытия) и увеличение жизнеспособности потомков на стадии эмбрионального развития. Следует отметить, что иммуностимуляция самок на ранних стадиях беременности значительно повышает качество матерей. Наши результаты показывают, что иммуностимулированные самки выкармливают большее число потомков за счет отсутствия случаев полного или частичного отказа от выкармливания потомков (Gerlinskaya et al., 2000).

Цитокины и ростовые факторы, контроль эмбрионального развития. Развитие эмбрионов в период их свободного перемещения в женском репродуктивном тракте контролируется цитокинами и ростовыми факторами, которые секретируются эпителиальными клетками матки и координируют пространственно-временные взаимоотношения развивающегося эмбриона и процессы подготовки матки к имплантации. Экспрессия эмбриональных цитокиновых рецепторов, которая фиксируется уже на

стадии фертилизации, обеспечивает влияние цитокинов и ростовых факторов на количество и жизнеспособность эмбриональных клеток (Sharkey et al., 2008). Вместе с тем сами развивающиеся эмбрионы также продуцируют цитокины, которые прямо или опосредованно участвуют в морфофункциональной подготовке эндометрия к имплантации. Цитокины и ростовые факторы, продуцируемые на разных стадиях развития преимплантационных эмбрионов, включают IL-1, IL-6, колониестимулирующий фактор-1, фактор некроза опухоли (TNF α) и др. Результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, выполненные с привлечением разных методов, включая генетические, представляют убедительные доказательства долгосрочных эффектов раннего воздействия цитокинов и факторов роста на развитие плода. Эти эффекты проявляются в течение послеродового периода, в том числе в форме неодинаковой восприимчивости к инфекциям (Robertson et al., 2011).

Детальное изучение вклада гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) в программирование развития показало, что этот цитокин необходим для нормального развития бластоцисты и последующего поддержания высокой жизнеспособности плодов и новорожденных (Robertson et al., 1994; Robertson, 2007). Влияние GM-CSF на эмбрион в преимплантационный период способствует формированию бластоцисты, увеличивая количество жизнеспособных blastомеров за счет ингибирования апоптоза и облегчения поглощения глюкозы (Robertson et al., 2001). В работах других исследователей также отмечается важная роль цитокинов эмбрионального происхождения в программировании онтогенеза. В частности, показано, что TNF α уверенно экспрессируется эмбрионами в интервале от четырехклеточной стадии до морулы (Witkin et al., 1991). При этом TNF α уменьшает количество клеток внутренней клеточной массы без заметного влияния на развитие трофэктодермы (Pampfer et al., 1994). Синхронизированная экспрессия IL-6 и его рецептора регистрируется на уровне мРНК и белков на каждой стадии развития преимплантационных эмбрионов. Белок IL-6 обнаруживается в цитоплазме, а IL-6 рецептор – на клеточной мембране (Zhao et al., 2012). В других исследованиях было показано, что факторы роста увеличивают число клеток бластоцисты. Так, инсулиноподобный фактор, специфически действуя на клетки внутренней клеточной массы, повышает количество клеток трофэктодермы и стимулирует синтез белка (Hardy, Spanos, 2002). В целом влияние цитокинов на процессы, происходящие в репродуктивном тракте, включая эмбриональное развитие, инвазию трофобласта в эндометрий и имплантацию, имеет критическое значение. Предполагается, что цитокины стимулируют экспрессию генов, влияющих впоследствии на развитие и/или на эпигенетическое программирование преимплантационных эмбрионов и отдаленные последствия, проявляющиеся в разных формах ненаследственных патологий (Sjoblom et al., 2002). Следует отметить, что роль цитокинов в развитии преимплантационных эмбрионов исследовалась главным образом в условиях *in vitro*, тогда как влияние изменений экспрессии цитокинов в физиологических ситуациях (материнские инфекции, воспаление, диета,

или болезни, такие как диабет) на развитие эмбрионов и потомков остается неизвестным.

Мать–плод, иммунный диалог

Иммунная система матери играет критическую роль в становлении, поддержании и обеспечении здоровой беременности. Поскольку эмбриональная и плацентарная ткани экспрессируют отцовские гены, успех беременности зависит от условий, обеспечивающих сосуществование и взаимодействие между антигенно отличным от материнского организма плодом и материнской иммунной системой, несмотря на присутствие лейкоцитов в репродуктивном тракте и нормальной иммунокомпетентности в местах имплантации. Этот процесс иммуногенетического диалога в системе мать–плод начинается от момента фертилизации и заканчивается родами и выкармливанием потомков.

Материнский иммунный ответ. Проблеме формирования иммунного ответа матери, обусловленного сосуществованием и развитием в материнском организме антигенно отличного плода, являющегося аналогом ксенотрансплантата, посвящено более 5 000 работ (база данных PubMed), и ежегодно число публикаций увеличивается от двух работ в 1963 г. до 299 в 2016 г. Одно из первых объяснений длительного существования плода в прямом контакте с материнским организмом было предложено R.E. Billingham с коллегами (1953), которые выдвинули концепцию иммунной толерантности во время беременности. Согласно гипотезе толерантности, антигенно отличный плод способен выжить в материнском организме в результате формирования особых механизмов, регулирующих иммунологические взаимодействия между матерью и плодом. Такое регулирование может быть вызвано отсутствием экспрессии плодового антигена и/или функциональным подавлением материнского иммунного ответа.

Вероятно, наиболее важной стратегией обхода иммунного распознавания материнским организмом эмбриональных антигенов является отсутствие экспрессии классических антигенов МНС на трофобласте. Вклад механизмов экспрессии генов МНС в клетках трофобласта представляет большой интерес из-за потенциальной роли, которую отсутствие экспрессии этих антигенов играет в защите плода от атаки материнской иммунной системой. Трофобласт человека, как известно, выполняет функцию иммунологического барьера между матерью и плодом и характеризуется отсутствием экспрессии антигенов МНС класса II, а также отсутствием экспрессии классических антигенов класса МНС I, лейкоцитарных HLA-A и HLA-B антигенов (Chatterjee-Hasrouni, Lala, 1981; Hunt, Ott, 1992). Классические молекулы МНС I класса играют ключевую роль в презентации антигенов Т-клеткам и NK-клеткам, и это обстоятельство поддерживает теорию о том, что отсутствие молекул МНС I класса в трофобласте защищает его от материнской иммунной атаки. Однако хорошо известно, что клетки трофобласта экспрессируют классические МНС класса I HLA-C и неклассические МНС HLA-E, HLA-F и HLA-G молекулы (King et al., 2000a, b; Hunt, 2005). Человеческий лейкоцитарный антиген С (HLA-C) – единственный полиморфный классический

антиген гистосовместимости, который экспрессируется в клетках трофобласта на границе между плодами и материнским организмом. Взаимодействие HLA-C с децидуальными Т-клетками эндометрия может способствовать успешной инвазии трофобласта в эндометрий матки. Показано, что при беременности с несовпадающими по классическим генам MHC класса I эмбриональными и материнскими HLA-C отмечается увеличение количества активированных Treg и Т-клеток в децидуальной ткани по сравнению с наблюдаемым при HLA-C схожести материнского и эмбрионального организмов (Tilburgs et al., 2009). При неосложненной беременности децидуальные Т-клетки распознают эмбриональный HLA-C фенотип в местах межклеточных контактов мать–плод, но они не всегда вызывают деструктивный материнский иммунный ответ (Chen et al., 2012). Эмбриональные HLA-C молекулы взаимодействуют с поверхностными киллер-инсулиноподобными рецепторами (KIR) NK-клеток. Поверхностные KIR-рецепторы, связывающиеся с HLA-C молекулами, экспрессируются в NK матки со значительно большей частотой, чем в периферических клетках NK, и их максимальная экспрессия, наблюдаемая у женщин на ранней стадии беременности (до 6 нед), постепенно снижается к концу первого триместра беременности (Verma et al., 1997; Sharkey et al., 2008). Клетки NK матки отличаются от периферических NK-клеток пониженной лизирующей активностью (King et al., 2000a, b; Apps et al., 2011). В популяции децидулярных лейкоцитов доля NK, имеющих KIR-рецепторы, драматически повышается до 20–30 % на 3-й– 5-й дни после овуляции и достигает 70 % в период имплантации. Взаимодействия HLA-C-KIR с клетками трофобласта и NK-клетками матки регулируют глубину инвазии клеток трофобласта в матку и кровоток в пространстве между ворсинками трофобласта путем трансформации спиральных артерий трофобласта (Moffett, Loke, 2006).

Иммунологическое взаимодействие мать–плод, происходящее в месте имплантации, включает две полиморфные генные системы, материнские KIR и эмбриональную HLA-C. Формирование условий для успешной инвазии клеток трофобласта, в частности внутриутробного кровотока, зависит от комбинации материнского KIR NK и эмбрионального HLA-C генотипов (Moffett, Loke, 2006). Генетические исследования показывают, что комбинации материнских и отцовских генотипов по HLA-C, проявляющему заметный полиморфизм, а также KIR фенотип (активирующий/ингибирующий) NK-клеток матки, влияют на репродуктивный успех, в частности эта комбинаторика отвечает за привычные выкидыши и гестоз, а также модулирует рост и развитие плода (Hiby et al., 2004, 2010).

От других молекул HLA класса I HLA-G отличает низкий полиморфизм промоторной области и ограниченное распределение в ткани. Растворимая изоформа s-HLA-G идентифицирована на поверхности фетоплацентарного комплекса и, как было установлено, индуцирует апоптоз CD8+Т-клеток и NK-клеток и детектируется в течение всего периода беременности в крови матерей и амниотической жидкости (Mallet et al., 2000; Contini et al., 2003). HLA-G подавляет децидулярные антигенпрезентирующие клетки (dAPC), NK-клетки и CD8+Т-клетки. Молекулы

HLA-G клеток трофобласта могут подавлять иммуногенный фенотип дендритных клеток матки (Pazmany et al., 1996). Растворимые молекулы HLA-G эндоцитируются иммуноглобулин-подобными рецепторами (KIR2DL4) N-клеток и индуцируют секрецию провоспалительных/проангиогенных факторов. Этот уникальный механизм стимуляции покоящихся NK-клеток растворимой HLA-G обеспечивает во время ранней беременности васкуляризацию эндометрия матки (Rajagopalan et al., 2006, 2010). Таким образом, матка не является иммуно-привилегированным органом, но обладает (особенно ее мукозальный слой) уникальными иммунологическими свойствами, которые стимулируют внутриутробный кровоток, обеспечивающий доставку нутриентов, необходимых для нормального роста и развития плода.

Успешное вынашивание антигенно отличного от материнского организма плода и рождение здорового потомства тесно связаны с активацией иммуносупрессивных механизмов, обеспечивающих материнскую толерантность к чужеродному эмбриону. С другой стороны, мать должна поддерживать иммунную функцию на уровне, позволяющем обеспечивать защиту от инфекций. Механизм, обуславливающий успех имплантации и поддержание нормального течения беременности, связан с переключением Th1/Th2 профиля цитокинов в направлении преобладания Th2 цитокинов. Согласно гипотезе (Wegmann et al., 1993), преобладание Th2 профиля цитокинов поддерживается за счет как аккумуляции Th2 клеток в децидуле, так и индукции пролиферации наивных Т-клеток в направлении образования Th2 клеток. Следует отметить, что эти изменения не оказывают значимого влияния на системный иммунный ответ (Sykes et al., 2012).

Ключевые молекулы, которые вовлекаются в регуляцию поддержания необходимого для успешной беременности баланса Th1/Th2 клеток, – прогестерон и противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10. В лейкоцитах беременных женщин обнаружено наличие специфических мест связывания прогестерона и отсутствие таковых в лейкоцитах небеременных женщин. Прогестерон вовлекается в регуляцию популяции Treg клеток и играет основную роль в системном и местном (матка) увеличении CD4CD25 Treg клеток (Mao et al., 2010). Прогестерон блокирует K+каналы Т-лимфоцитов и, таким образом, опосредует локализованное и обратимое подавление пролиферации цитотоксических клеток. Этот механизм реализуется только при очень высоких концентрациях гормона, которые характерны для мест контакта аллогенных клеток (Ehring et al., 1998). Изменение концентрации прогестерона при беременности носит видоспецифический характер, но у всех видов она возрастает на стадии имплантации (Остин, Шорт, 1989), причем более заметно при аллогенной беременности, чем при сингенной (Gerlinskaya, Evsikov, 2001). В присутствии прогестерона, как было показано выше, модулируются преобладание иммунного ответа Th2 типа, подавление активности NK-клеток и увеличение продукции IgG, способствующих нормальному течению беременности. Прогестерон подавляет продукцию интерферона- γ (IFN) в мононуклеарных клетках периферической крови, культивируемых в присутствии клеток трофобласта (Choi et al., 2000) и TNF- α , в то время как повышение IL-4 в

стимулированных фитогемагглютинином моноцитов периферической крови приводит к существенному сдвигу в соотношении Th1/Th2 (Raghupathy et al., 2005). Иммуноглобулины способны также изменять баланс Th1/Th2, что приводит к снижению отношения лимфоцитов CD4 + IFN- γ +/CD4 + IL-4 + (Yamada et al., 2003). В свою очередь, эндогенный белок (индуцированный прогестероном блокирующий фактор) способен увеличить продукцию IL-4 и IL-10 в моноцитах периферической крови и не влиять на цитокины Th1 IFN- γ и TNF- α (Raghupathy et al., 2009).

Влияние преимплантационного материнского иммунного статуса на развитие иммунной системы потомков. Как было отмечено выше, ключевые молекулы программирования раннего онтогенеза могут влиять на жизнеспособность потомков, в том числе и на формирование их иммунной системы. Вместе с тем, несмотря на большое число исследований, которые посвящены факторам, влияющим на программу развития эмбрионов в период беременности, об их отдаленном влиянии на здоровье потомков известно немного. Результаты клинических исследований, в которых было обследовано более 7000 пациенток и их потомков, показали, что фертилизация в присутствии возбудителей половых инфекций повышает риск развития шизофрении и других, ассоциированных с мозгом, болезней (Brown et al., 2004; Vabulas et al., 2006). Наблюдаемые эффекты могут быть обусловлены как собственным влиянием патогенов, так и влиянием фармакологических препаратов, применяемых для лечения на этой стадии беременности.

Прямые доказательства долговременных модулирующих эффектов иммунного статуса матерей на преимплантационной стадии беременности на иммунитет взрослых потомков мы нашли только в одной работе (Williams et al., 2011). Авторы для проверки влияния факторов, модулирующих иммунный ответ матерей, самкам мышей вводили внутривентриально низкую дозу бактериального эндотоксина (липолисахарид, ЛПС) утром после спаривания, т.е. через 10–12 ч после фертилизации. Введение ЛПС сопровождалось проявлением типичного синдрома болезненного поведения и увеличением содержания провоспалительных цитокинов в плазме крови беременных самок. Эндотоксин минимально влиял на кровообращение, обмен веществ и поведение, но существенно – на врожденную иммунную систему потомков. Взрослое потомство матерей, получавших ЛПС, показало ослабленную реакцию провоспалительных цитокинов в ответ на введение эндотоксина. Степень подавления цитокинового ответа была в обратной зависимости от дозы ЛПС, полученной матерями в первые сутки после фертилизации (Williams et al., 2011). Эти результаты позволяют предположить, что внешняя микробиологическая среда и внутриматочный баланс про- и противовоспалительных цитокинов имеют большой потенциал долгосрочного влияния на программу развития иммунной системы.

Трансплацентарный перенос иммунных комплексов

Трансплацентарный перенос клеток. Кровь плода и плацента содержат разнообразные стволовые клетки, включая гемопоэтические. При этом трансплацентарный

перенос, мать–плод, и обратный, плод–мать, многих типов клеток относятся к числу обычных явлений. Установлено, что клетки эмбрионального происхождения детектируются у некоторых женщин в послеродовой период на протяжении длительного времени, вплоть до десятилетий (Bianchi et al., 1996). Возникающий таким образом микрохимеризм рассматривается в качестве фактора риска развития аутоиммунных и иммунологических заболеваний у рожавших женщин (Klonisch, Drouin, 2009). Намного реже сообщается о микрохимеризме у плодов, хотя значительное число материнских клеток проникает в эмбрионы здоровых людей и мышей (Loubiere, 2006; Su et al., 2008). Эти клетки демонстрируют иммунологическую компетентность, выполняют важную функцию при аутоиммунных расстройствах, в реакции трансплантата против хозяина, опухолевом процессе и некоторых типах регенерации тканей (Bianchi, 2007). В мышинных эмбрионах материнские клетки впервые появляются в тимусе на стадии 12.5 дней беременности, в 18.5 дней они колонизируют многие лимфоидные и нелимфоидные органы. В 16.5 дней первые материнские клетки попадают в эмбриональный костный мозг и сохраняются в нем в течение продолжительного времени после рождения (Marleau, 2003). Материнские клетки, оккупирующие эмбриональные лимфатические узлы, опосредуют толерантность к ненаследуемым материнским аллоантигенам путем индукции Т-клеток CD4+CD25 и FOXP3+Tregs, подавляющих плодовой антиматеринский иммунитет, сохраняющийся вплоть до совершеннолетия (Mold et al., 2008). Микрохимеризм, обнаруживаемый у потомков после рождения, тесно связан с ювенильными идиопатическими воспалительными миопатиями (Reed et al., 2000). Дифференцированные материнские клетки, экспрессирующие сердечный альфа-актин, присутствуют у новорожденных с аутоиммунным синдромом невртической волчанки и врожденным пороком сердца (Stevens et al., 2003). Эти результаты показывают одну из форм антиген-специфической толерантности у людей, индуцированную в период внутриутробного развития и, вероятно, играющую значимую роль в регулировании иммунных реакций у потомков.

Трансплацентарный перенос иммуноглобулинов. Молекулярные комплексы, циркулирующие в материнской крови, отделены от плодовой циркуляции плацентарным барьером, который состоит из двух слоев многоядерных клеток синцитиотрофобласта и эндотелиальных клеток плодовых капилляров. Кроме того, фибробласты и плацентарные макрофаги, находящиеся в строме ворсинок, участвуют в захвате и связывании иммунных комплексов (Simister, 1998). Тем не менее большинство соединений с низкой молекулярной массой (< 500 ДА) диффундируют через плацентарную ткань. Вещества с высокой молекулярной массой обычно не проходят через плаценту, но есть несколько исключений, такие как IgG, который имеет молекулярную массу приблизительно 160 кДА. Установлено, что специфический перенос IgG осуществляется путем связывания иммуноглобулина Fc-рецептором плода (Simister, 1989). Этот иммунный комплекс индуцирует натуральные киллеры, которые активируют экспрессию провоспалительных цитокинов IFN и TNF α (Anegon et

al., 1988). Уровень IgG у новорожденных обычно коррелирует с уровнем материнских антител. Количество передаваемого иммуноглобулина зависит от числа клеточных рецепторов, поскольку несвязанные молекулы IgG перевариваются лизосомальными ферментами визикул (Saji et al., 1994). Транспорт материнских иммуноглобулинов в период беременности варьирует в зависимости от уровня общего и специфических IgG и, таким образом, от природы антигена, стадии беременности и целостности плаценты (Palmeira et al., 2012). В целом можно предположить, что хорошая реакция матерей на вакцинацию и способность к переносу своего репертуара антител к плодам повышает защищенность потомков во время внутриутробного развития и после рождения.

Иммунотенулирующее влияние естественного вскармливания

У новорожденных иммунная защита обеспечивается только механизмами врожденного иммунитета и факторами гуморального иммунитета матерей. Частично эту функцию выполняют иммуноглобулины, поступившие путем трансплацентарного переноса в период беременности, которые фиксируются на протяжении первых 6–12 мес. жизни человека. Окончательное формирование механизмов иммунной защиты происходит под влиянием иммунных факторов, поступающих в организм с молоком матери. Грудное молоко человека содержит в большом количестве различные иммуноактивные компоненты, включая белки, цитокины, гормоны, иммуноглобулины, рецепторы бактериальной ЛПС, экзосомы, содержащие микроРНК, и жизнеспособные иммунные клетки. Роль иммуноглобулинов грудного молока в пассивной передаче иммунитета общепринята. Показано, что иммуноглобулины из молока многих видов животных переносятся через неонатальный кишечный эпителий в кровотоки (Van de Perre, 2003). Тем не менее иммуномодулирующие эффекты грудного молока сохраняются после прекращения грудного вскармливания, несмотря на элиминацию материнских иммуноглобулинов из кровообращения потомков, вплоть до зрелого возраста.

Человеческое грудное молоко и особенно раннее молоко содержит измеримые уровни лейкоцитов 5×10^6 клеток/мл, их число уменьшается в 10 раз в зрелом молоке. Но эти клетки проникают в организм ребенка и выживают, в частности, в пейеровых бляшках (Jackson, Nazar, 2006). У взрослых мышей линий C57BL/6J (CD45.2+CD45.12), конгенной B6-SJL-Ptprca Pepcb/BoyJ (CD45.1+CD45.22), с нокаутом по MHC II (B6.129-S2-H2dAb1-Ea/J) и трансгенных UBI-GFP/BL6GFP, выкормленных приемными кормилицами, которые были иммунизированы за семь дней до спаривания убитой микобактерией туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* H37 Ra), увеличивается число CD8+T-клеток по сравнению с потомками контрольной группы мышей, выкормленных собственными неиммунизированными матерями (Ghosh et al., 2016). Более того, результаты этого исследования показали, что из всего разнообразия иммунных клеток материнского молока в тканях потомков обнаруживаются только T-клетки матерей. Установлено, что в период выкармливания T-клетки матери, значительная часть которых относится к CD4+ MHC

класса II+, накапливаются в тимусе и селезенке выкармливаемого потомства. В возрасте 12 нед среди T-клеток потомков ~10 % имели материнское происхождение, а чувствительные к иммуногену CD8+T-клетки сохранялись у потомков и в возрасте одного года (Ghosh et al., 2016). Эта первая работа, показывающая, что спаривание и фертилизация, происходящие после однократной антигенной иммунной стимуляции, оказывают значимое влияние на формирование фенотипа материнских иммунокомпетентных клеток в период беременности. В свою очередь, сформированный в этот онтогенетический период фенотип материнских иммунокомпетентных клеток, поступающих в организм потомков с молоком матери, играет ключевую роль в развитии зрелой иммунной системы. В частности, результаты, представленные в этой работе, показывают, что фенотип материнских иммунокомпетентных клеток, сформированный в результате преимунизации приемных матерей, в большей степени стимулирует формирование провоспалительного типа иммунного ответа у взрослых потомков, обеспечивающего их лучшую защиту от патогенов. Авторы приходят к заключению, что преимунизация как средство направленной модуляции материнского иммунитета может послужить основой для оптимизации стратегий вакцинации против заболеваний, требующих активации клеточного иммунного ответа.

Заключение

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования обосновывают исключительную значимость иммуногенетических взаимодействий организмов матери и эмбрионов в формировании защитных функций потомков. Следует отметить, что большая часть исследований, выполненных в этой области, посвящена изучению роли трансплацентарного и молочного переносов материнских иммунных комплексов и иммунных клеток в формировании механизмов иммунной защиты, т. е. роли постимплантационного и раннего постнатального периодов развития. Вместе с тем гуморальный диалог матери и плода формируется уже на преимплантационной стадии, обеспечивая иммунологическую толерантность материнского организма к эмбриональным антигенам. В свою очередь, молекулярные паттерны, определяющие развитие иммуносупрессивных механизмов в организме матери, оказывают значимое влияние на успешность эмбрионального развития, а также адаптивные свойства потомков. Эмбриональное развитие в условиях преобладания во внутриматочной среде гормонов, ростовых факторов, цитокинов и иммунных клеток иммуносупрессивного действия, а также завершенность становления иммунной системы в пренатальный период развития обуславливают особую уязвимость новорожденных к патогенам среды, с которой их организм сталкивается после рождения. В этих условиях формирование фенотипа материнских T-лимфоцитов, обусловленное иммуногенетическим диалогом мать–эмбрион, и последующий трансплацентарный и молочный перенос этих молекулярных иммунных комплексов и T-клеток обеспечивают компенсацию дефицита цитотоксических T-лимфоцитов у новорожденных. Несмотря на фундаментальную и практическую значимость этих исследований, представленных огромным числом

публикаций (PubMed), нам еще предстоит ответить на многие вопросы, в том числе изучить:

- влияние генетической изменчивости молекулярных факторов врожденного иммунитета матери и динамики их экспрессии при беременности на устойчивость к инфекциям новорожденных;
- взаимосвязь между показателями гуморального и клеточного иммунитета новорожденных и влияние физиологических медиаторов на клеточные реакции в постнатальный период развития;
- формирование иммунной памяти и ее поддержание на протяжении всей жизни;
- эпигенетические механизмы пренатальной иммуномодуляции потомков.

Acknowledgements

This study was supported by the Russian Foundation for Advanced Research Projects in the Defense Industry, project 6/099/2017av, and State Budgeted Project 0324-2018-0016. Use of the equipment of the Shared Access Center for Genetic Resources of Laboratory Animals (ICG SB RAS) was supported by the Ministry of Education and Science, project RFMEFI62117X0015.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Остин К., Шорт Р. Гормональная регуляция размножения у млекопитающих. М., 1989.
[Austin K., Short R. (Eds.) *Reproduction in Mammals*. Vol. 3. Hormonal Control of Reproduction. London, Cambridge University Press, 1984. (Russ. ed.: Ostin K., Short R. (Eds.) *Hormonal Control of Reproduction in Mammals*. Moscow, 1989.)]
- Anegon M., Cuturi C., Trinchieri G., Perussia B. Interaction of Fc receptor (CD16) ligands induces transcription of interleukin 2 receptor (CD25) and lymphokine genes and expression of their products in human natural killer cells. *J. Exp. Med.* 1988;167(2):452-472.
- Apps R., Sharkey A., Gardner L., Male V., Kennedy P., Masters L., Farrell L., Jones D., Thomas R., Moffett A. *Ex vivo* functional responses to HLA-G differ between blood and decidual NK cells. *Mol. Hum. Reprod.* 2011;17(9):577-586. DOI 10.1093/molehr/gar022.
- Asirvatham A.L., Johnson G.A., Belden E.L., Van Kirk E.A., Moss G.E., Murdoch W.J. Immunization of mice against a synthetic N-terminal extracellular domain gonadotropin-releasing hormone receptor peptide: evidence for a direct uterine effect. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994;32(2):95-100. DOI 10.1111/j.1600-0897.1994.tb01099.x.
- Babulas V., Factor-Litvak P., Goetz R., Schaefer C.A., Brown A.S. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163:927-929. DOI 10.1176/ajp.2006.163.5.927.
- Barnea E.R., Kirk D., Paidas M.J. preimplantation factor (PIF) promoting role in embryo implantation: increases endometrial Integrin- $\alpha 2\beta 3$, amphiregulin and epiregulin while reducing betacellulin expression via MAPK in decidua. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10(50). DOI 10.1186/1477-7827-10-50.
- Bianchi D.W. Fetomaternal cell trafficking: a story that begins with prenatal diagnosis and may end with stem cell therapy. Robert E. Gross Lecture. *J. Pediatr. Surg.* 2007;42(1):12-18. DOI 10.1016/j.jpedsurg.2006.09.047.
- Bianchi D.W., Zickwolf G.K., Weil G.J., Sylvester S., DeMaria M.A. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996;93(2):705-708. DOI 10.1073/pnas.93.2.705.
- Bilbo S.D., Schwarz J.M. The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Front. Neuroendocrinol.* 2012; 33(3):267-286. DOI 10.1016/j.yfrne.2012.08.006.
- Billingham R.E., Brent L., Medavar P.B. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature.* 1953;172(4379) 603-606.
- Brown A.S., Begg M.D., Gravenstein S., Schaefer C.A., Wyatt R.J., Bresnahan M., Babulas V.P., Susser E.S. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004;61(8):774-780. DOI 10.1001/archpsyc.61.8.774.
- Carr B.R., MacDonald P.C., Simpson E.R. The role of lipoproteins in the regulation of progesterone secretion by the human corpus luteum. *Fertil. Steril.* 1982;38(3):303-311. DOI 10.1016/S0015-0282(16)46511-8.
- Casan E.M., Raga F., Kruessel J.S., Wen Y., Nezhat C., Polan M.L. Immunoreactive gonadotropin-releasing hormone expression in cycling human endometrium of fertile patients. *Fertil. Steril.* 1998;70(1):102-106. DOI 10.1016/S0015-0282(98)00125-3.
- Chatterjee-Hasrouni S., Lala P.K. MHC antigens on mouse trophoblast cells: paucity of Ia antigens despite the presence of H-2K and H-2D. *J. Immunol.* 1981;127:2070-2073.
- Chen S.J., Liu Y.L., Sytwu H.K. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. *Clin. Dev. Immunol.* 2012;2012:258-391. DOI 10.1155/2012/258391.
- Choi B., Polgar C., Xiao K.L., Hill J.A. Progesterone inhibits in-vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum. Reprod.* 2000;15(1):46-59. DOI 10.1093/humrep/15.suppl_1.46.
- Choudhury S.R., Knapp L.A. Human reproductive failure II: Immunogenetic and interacting factors. *Hum. Reprod. Update.* 2001;7(2):135-160. DOI 10.1093/humupd/7.2.135.
- Contini P., Ghio M., Poggi A., Filaci G., Indiveri F., Ferrone S., Puppo F. Soluble HLA-A,-B,-C and -G molecules induce apoptosis in T and NK CD8+ cells and inhibit cytotoxic T cell activity through CD8 ligation. *Eur. J. Immunol.* 2003;33(1):125-134.
- Das S.K., Wang X.-N., Paria B.C., Damm D., Abraham J.A., Klagsbrun M., Andrews G.K., Dey S.K. Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the site of its apposition: a possible ligand for interaction with blastocyst EGF-receptor in implantation. *Development.* 1994;120:1071-1083.
- Dietert R.R., Dietert J.M. Potential for early-life immune insult including developmental immunotoxicity in autism and autism spectrum disorders: focus on critical windows of immune vulnerability. *J. Toxicol. Environ. Health. Part B.* 2008;11(8):660-680. DOI 10.1080/10937400802370923.
- Duncan W.C. The human corpus luteum: remodelling during luteolysis and maternal recognition of pregnancy. *Rev. Reprod.* 2000;5:12-17. DOI 10.1530/ror.0.0050012.
- Ehring G.R., Kerschbaum H.H., Eder C., Neben A.L., Fanger C.M., Khoury R.M., Negulescu P.A., Cahalan M.D. A nongenomic mechanism for progesterone-mediated immunosuppression: Inhibition of K⁺ channels, Ca²⁺ signaling, and gene expression in T lymphocytes. *J. Exp. Med.* 1998;188(9):1593-1602. DOI 10.1084/jem.188.9.1593.
- Ellman L.M. The promise of epidemiologic studies: Neuroimmune mechanisms in the etiologies of brain disorders. *Neuron.* 2009; 64(1):25-27.
- Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu. Rev. Immunol.* 2013;31:387-411. DOI 10.1146/annurev-immunol-032712-100003.
- Fishel S.B., Edwards R.G., Evans C.J. Human chorionic gonadotropin secreted by preimplantation embryos cultured *in vitro*. *Science.* 1984;223(4638):816-818.
- Francisco R., Casan E.V., Kruessel J., Wen Y., Bonilla-Musoles F., Polan M.L. The role of gonadotropin-releasing hormone in murine preimplantation embryonic development. *Endocrinology.* 1999;140(8): 3705-3712. DOI 10.1210/endo.140.8.6899.
- Gallego M.G., Porayette P., Kaltcheva M.M., Bowen R.L., Vadakkath Meethal S., Atwood C.S. The pregnancy hormones human

- chorionic gonadotropin and progesterone induce human embryonic stem cell proliferation and differentiation into neuroectodermal rosettes. *Stem Cell Res. Ther.* 2010;1(28):2-13. DOI 10.1186/scrt28.
- Gerlinskaya L.A., Evsikov V.I. Influence of genetic dissimilarity of mother and fetus on progesterone concentrations in pregnant mice and adaptive features of offspring. *Reproduction.* 2001;121:409-417.
- Gerlinskaya L., Moshkin M., Evsikov V. Allogenic stimulation in early pregnancy improves pre- and postnatal ontogenesis in BALB/cLac mice. *J. Reprod. Dev.* 2000;46(6):387-396. DOI 10.1262/jrd.46.387.
- Ghosh M.K., Nguyen V., Muller H.K., Walker A. Maternal milk T cells drive development of transgenerational Th1 immunity in offspring thymus. *J. Immunol.* 2016;197:2290-2296. DOI 10.4049/jimmunol.1502483.
- Guo G., Huss M., Guo Q.T., Wang C., Sun L., Neil D. Resolution of cell fate decisions revealed by single-cell gene expression analysis from zygote to blastocyst. *Dev. Cell.* 2010;18:675-685. DOI 10.1016/j.devcel.2010.02.012.
- Hardy K., Spanos S. Growth factor expression and function in the human and mouse preimplantation embryo. *J. Endocrinol.* 2002;172:221-236. DOI 10.1677/joe.0.1720221.
- Hearn J.P., Gidley-Baird A.A., Hodges J.K., Summers P.M., Wibley G.E. Embryonic signals during the peri-implantation period in primates. *J. Reprod. Fertil.* 1988;36:49-58.
- Herrler A., Von Rango U., Beier H.M. Embryo-maternal signalling: how the embryo starts talking to its mother to accomplish implantation. *Reprod. BioMed.* 2003;6(2):244-256.
- Hiby S.E., Apps R., Sharkey A.M., Gardner L., Mulder A., Claas F., Walker J., Redman C., Morgan L., Tower C., Regan L. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *J. Clin. Invest.* 2010;120(11):4102-4110. DOI 10.1172/JCI43998DS1.
- Hiby S.E., Walker J.J., O'Shaughnessy K.M., Redman C.W., Carrington M., Trowsdale J., Redman C., Moffett A. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of pre-eclampsia and reproductive success. *J. Exp. Med.* 2004;200(8):957-965. DOI 10.1084/jem.20041214.
- Hunt J.S. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J.* 2005;19:681-693. DOI 10.1096/fj.04-2078rev.
- Hunt J.S., Orr H.T. HLA and maternal-fetal recognition. *FASEB J.* 1992;6:2344-2348.
- Jackson K.M., Nazar A.M. Breastfeeding, the immune response, and long-term health. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2006;106:203-207.
- Kelemen K., Bognar I., Paal M. A progesterone-induced protein increases the synthesis of asymmetric antibodies. *Cell Immunol.* 1996;1(67):129-134.
- Khosla S., Dean W., Brown D., Reik W., Feil R. Culture of preimplantation mouse embryos affects fetal development and expression of imprinted genes. *Biol. Reprod.* 2001;64:918-926. DOI 10.1095/biolreprod64.3.918.
- King A., Allen D.S., Bowen M., Powis S., Joseph S., Verma S., Hiby S., McMichael A., Loke Y., Braud V. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NDG2 receptors on decidual NK cells. *Eur. J. Immunol.* 2000;30:1623-1631. DOI 10.1002/1521-4141(200006)30:6.
- King A., Burrows T., Hiby S., Bowen J.M., Joseph S., Verma S., Lim P.B., Gardner L., Le Bouteiller P., Ziegler A. Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta.* 2000;21:376-387. DOI 10.1053/plac.1999.0496.
- Klonisch T., Drouin R. Fetal-maternal exchange of multipotent stem/progenitor cells: microchimerism in diagnosis and disease. *Trends Mol. Med.* 2009;15(11):510-518. DOI 10.1016/j.molmed.2009.09.002.
- Kyurkchiev D., Ivanova-Todorova E., Kyurkchiev S.D. New target cells of the immunomodulatory effects of progesterone. *Reprod. Biomed. Online.* 2010;21(3):304-311. DOI 10.1016/j.rbmo.2010.04.014.
- Licht P., Fluhr H., Neuwinger J., Wallwiener D., Wildt L. Is human chorionic gonadotropin directly involved in the regulation of human implantation? *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007;269:85-92. DOI 10.1016/j.mce.2006.09.016.
- Licht P., Russu V., Wildt L. On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin. Reprod. Med.* 2001;19(1):37-47. DOI 10.1055/s-2001-13909.
- Loubiere L.S. Maternal microchimerism in healthy adults in lymphocytes, monocyte/macrophages and NK cells. *Lab. Invest.* 2006;86(11):1185-1192.
- Mallet V., Proll J., Solier C., Aguerre-Girr M., DeRossi M., Loke Y.W., Lenfant F., Le Bouteiller P. The full length HLA-G1 and no other alternative form of HLA-G is expressed at the cell surface of transfected cells. *Hum. Immunol.* 2000;61:212-224. DOI 10.1016/S0198-8859(99)00166-4.
- Mao G., Wang J., Kang Y., Tai P., Wen J., Zou Q., Li G., Ouyang H., Xia G., Wang B. Progesterone increases systemic and local uterine proportions of CD4⁺CD25⁺ Treg cells during midterm pregnancy in mice. *Endocrinology.* 2010;51(11):5477-5488. DOI 10.1210/en.2010-0426.
- Marleau A.M., Greenwood J.D., Wei Q., Singh B., Croy B.A. Chimerism of murine fetal bone marrow by maternal cells occurs in late gestation and persists into adulthood. *Lab. Invest.* 2003;83(5):673-681.
- Moffett A., Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat. Rev. Immunol.* 2006;6(8):584-594. DOI 10.1038/nri1897.
- Mold J.E., McCune J.M. Immunological tolerance during fetal development: from mouse to man. *Adv. Immunol.* 2012;(115):73-111. DOI 10.1016/b978-0-12-394299-9.00003-5.
- Mold J.E., Michaëlsson J., Burt T.D., Muench M.O., Beckerman K.P., Busch M.P., Lee T.H., Nixon D.F., McCune J.M. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science.* 2008;322(5907):1562-1565. DOI 10.1126/science.1164511.
- Paidas M.J., Krikun G., Huang S.J., Jones R., Romano M., Annunziato J., Barnea E.R. A genomic and proteomic investigation of the impact of preimplantation factor on human decidual cells. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010;202(5):459. DOI 10.1016/j.ajog.2010.03.024.
- Palmeira P., Quinello C., Silveira-Lessa A.L., Zago C.A., Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin. Dev. Immunol.* 2012;2012:985646. DOI 10.1155/2012/985646.
- Pampfer S., Wu Y., Vanderheyden I., De Hertogh R. Expression of tumour necrosis factor α (TNF α) receptors and selective effect of TNF α on the inner cell mass in mouse blastocysts. *Endocrinology.* 1994;134:206-212.
- Pazmany L., Mandelboim O., Vales-Gomez M., Davis D.M., Reymburn H.T., Strominger J.L. Protection from natural killer cell-mediated lysis by HLA-G expression on target cells. *Science.* 1996;274:792-795. DOI 10.1126/science.274.5288.792.
- Pidoux G., Gerbaud P., Tsatsaris V., Marpeau O., Ferreira F., Meduri G., Guibourdenche J., Badet J., Evain-Brion D., Frendo J.L. Biochemical characterization and modulation of LH/CG-receptor during human trophoblast differentiation. *J. Cell Physiol.* 2007;212:26-35. DOI 10.1002/jcp.20995.
- Prager D., Weber M.M., Herman-Bonert V. Placental growth factors and releasing/inhibiting peptides. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 1992;10:83-91. DOI 10.1055/s-2007-1018864.
- Raga F., Casan E.M., Kruessel J.S., Wen Y., Huang H.Y., Nezhat C., Polan M.L. Quantitative gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression and immunohistochemical localization in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Biol. Reprod.* 1998;59:661-669. DOI 10.1095/biolreprod59.3.661.
- Raghupathy R., Al-Mutawa E., Al-Azemi M., Makhseed M., Azizieh F., Szekeres-Bartho J. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *J. Reprod. Immunol.* 2009;80(1-2):91-99. DOI 10.1016/j.jri.2009.01.004.
- Raghupathy R., Al Mutawa E., Makhseed M., Azizieh F., Szekeres-Bartho J. Modulation of cytokine production by progesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. *Brit. J. Obstet.*

- Gynecol. 2005;112(8):1096-1101. DOI 10.1111/j.1471-0528.2005.00633.x.
- Rajagopalan S. Endosomal signaling and a novel pathway defined by the natural killer receptor KIR2DL4 (CD158d). *Traffic*. 2010;11(11):1381-1390. DOI 10.1111/j.1600-0854.2010.01112.x.
- Rajagopalan S., Bryceson Y.T., Kuppusamy S.P., Geraghty D.E., van der Meer A., Joosten I., Long E.O. Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G. *PLoS Biol*. 2006;4(1):e9. DOI 10.1371/journal.pbio.0040009.
- Reed A.M., Picornell Y.J., Harwood A., Kredich D.W. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet*. 2000;322(356):2156-2157. DOI 10.1016/S0140-6736(00)03500-5.
- Robertson S.A. GM-CSF regulation of embryo development and pregnancy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007;18:287-298. DOI 10.1016/j.cytogfr.2007.04.008.
- Robertson S.A., Chin P.Y., Glynn D.J., Thompson J.G. Peri-conceptual cytokines – setting the trajectory for embryo implantation, pregnancy and beyond. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2011;66(1):2-10. DOI 10.1111/j.1600-0897.2011.01039.x.
- Robertson S.A., Seamark R.F., Guilbert L.J., Wegmann T.G. The role of cytokines in gestation. *Crit. Rev. Immunol*. 1994;14:239-292. DOI 10.1615/CritRevImmunol.v14.i3-4.30.
- Robertson S.A., Sjöblom C., Jasper M.J., Norman R.J., Seamark R.F. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes glucose transport and blastomere viability in murine preimplantation embryos. *Biol. Reprod*. 2001;64(4):1206-1215. DOI 10.1095/biolreprod64.4.1206.
- Saji F., Koyama M., Matsuzaki N. Current topic: human placental Fc receptors. *Placenta*. 1994;15(5):453-466.
- Seshagiri P.B., Terasawa E., Hearn J.P. The secretion of gonadotropin-releasing hormone by peri-implantation embryos of the rhesus monkey: comparison with the secretion of chorionic gonadotropin. *Hum. Reprod*. 1994;9(7):1300-1307.
- Sharkey A.M., Dellow K., Blayney M. Stage-specific expression of cytokine and receptor messenger ribonucleic acids in human preimplantation embryos. *Biol. Reprod*. 1995;53(4):974-981.
- Sharkey A.M., Gardner L., Hiby S., Farrell L., Apps R., Masters L., Moffett A. Killer Ig-like receptor expression in uterine NK cells is biased toward recognition of HLA-C and alters with gestational age. *J. Immunol*. 2008;181:39-46.
- Simister N.E. Human placental Fc receptors and the trapping of immune complexes. *Vaccine*. 1998;16(14-15):1451-1455. DOI 10.1016/S0264-410X(98)00107-8.
- Simister N.E., Mostov K.E. An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens. *Nature*. 1989;336(6203):184-187. DOI 10.1038/337184a0.
- Singh P., Krishna A. Effects of GnRH agonist treatment on steroidogenesis and folliculogenesis in the ovary of cyclic mice. *J. Ovarian Res*. 2010;3(26). DOI 10.1186/1757-2215-3-26.
- Sjöblom C., Wikland M., Robertson S. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) acts independently of the beta common subunit of the GM-CSF receptor to prevent inner cell mass apoptosis in human embryos. *Biol. Reprod*. 2002;67:1817-1823. DOI 10.1095/biolreprod.101.001503.
- Srisuparp S., Strakova Z., Fazleabas A.T. The role of chorionic gonadotropin (CG) in blastocyst implantation. *Arch. Med. Res*. 2001;32(6):627-634. DOI 10.1016/S0188-4409(01)00330-7.
- Stevens A.M., Hermes H.M., Rutledge J.C., Buyon J.P., Nelson J.L. Myocardial tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet*. 2003;362:1617-1623. DOI 10.1016/S0140-6736(03)14795-2.
- Strakova Z., Srisuparp S., Fazleabas A.T. Interleukin-1beta induces the expression of insulin-like growth factor binding protein-1 during decidualization in the primate. *Endocrinology*. 2000;141(12):4664-4670. DOI 10.1210/en.141.12.4664.
- Su E.C., Johnson K., Tighiouart H., Bianchi D. Murine maternal cell microchimerism: analysis using real-time PCR and *in vivo* imaging. *Biol. Reprod*. 2008;78:883-887. DOI 10.1095/biolreprod.107.063305.
- Susser E.S., Schaefer C.A., Brown A.S., Begg M.D., Wyatt R.J. The design of the prenatal determinants of schizophrenia study. *Schizophr. Bull*. 2000;26(2):257-273. DOI 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033451.
- Sykes L., MacIntyre D.A., Yap X.J., Teoh T.G., Bennett P.R. The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators Inflamm*. 2012;967:6-29. DOI 10.1155/2012/967629.
- Szekeress-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int. Rev. Immunol*. 2002;21(6):471-495. DOI 10.1080/08830180215017.
- Tilburgs T., Scherjon S.A., van der Mast B.J. Fetal-maternal HLA-C mismatch is associated with decidual T cell activation and induction of functional T regulatory cells. *J. Reprod. Immunol*. 2009;82(2):148-157. DOI 10.1016/j.jri.2009.05.003.
- Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine*. 2003;21:3374-3376. DOI 10.1016/S0264-410X(03)00336-0.
- Verma S., King A., Loke Y.W. Expression of killer cell inhibitory receptors on human uterine natural killer cells. *Eur. J. Immunol*. 1997;27:979-983.
- Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol. Today*. 1993;14(7):353-356.
- Williams C.L., Teeling J.L., Perry V.H., Fleming T.P. Mouse maternal systemic inflammation at the zygote stage causes blunted cytokine responsiveness in lipopolysaccharide-challenged adult offspring. *BMC Biol*. 2011;19(9):49. DOI 10.1186/1741-7007-9-49.
- Witkin S., Liu H.-C., Davis O.K., Rosenzatz Z. Tumor necrosis factor is present in maternal sera and embryo culture fluids during *in vitro* fertilization. *J. Reprod. Immunol*. 1991;19(1):85-93. DOI 10.1016/0165-0378(91)90008-E.
- Woodward B.J., Lenton E.A., Turner K. Human chorionic gonadotropin: embryonic secretion is a time-dependent phenomenon. *Hum. Reprod*. 1993;8(9):1463-1468.
- Yamada H., Morikawa M., Furuta I. Intravenous immunoglobulin treatment in women with recurrent abortions: increased cytokine levels and reduced Th1/Th2 lymphocyte ratio in peripheral blood. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2003;49(2):84-89. DOI 10.1034/j.1600-0897.2003.01184.x.
- Zhao X.A., Cang M., Yuan J.L., Wang Z.G., Yang M.L., Gao X.Y. Interleukin-6 and its receptor in the development of *in vitro* fertilized ovine embryos. *Small Ruminant Res*. 2012;102:43-50. DOI 10.1016/j.smallrumres.2011.09.011.
- Zimmermann G., Ackermann W., Alexander H. Epithelial human chorionic gonadotropin is expressed and produced in human secretory endometrium during the normal menstrual cycle. *Biol. Reprod*. 2009;80(5):1053-1065. DOI 10.1095/biolreprod.108.069575.