

# Иммунотерапия при привычном выкидыше, обусловленном аллоиммунными причинами

В.А.Сарибегова<sup>✉</sup>, Н.К.Тетруашвили, Л.В.Кречетова, А.А.Агаджанова

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России.

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье приведены современные представления о патогенетических механизмах реализации привычного выкидыша аллоиммунного генеза и предлагаемые методы иммунотерапии. Рассмотрены механизмы воздействия и эффективность разных лекарственных и клеточных методов лечения.

**Ключевые слова:** привычный выкидыш, иммуноцитотерапия, прогестерон, дидрогестерон, Т-регуляторные клетки, натуральные киллеры, толерогенная молекула CD200, цитокины.

✉saribegova\_v@rambler.ru

**Для цитирования:** Сарибегова В.А., Тетруашвили Н.К., Кречетова Л.В., Агаджанова А.А. Иммунотерапия при привычном выкидыше, обусловленном аллоиммунными причинами. Гинекология. 2017; 19 (1): 51–54.

## Immunotherapy for recurrent miscarriage due to alloimmune reasons

V.A.Saribegova<sup>✉</sup>, N.K.Tetruashvili, L.V.Krechetova, A.A.Agadzhanova

VI.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article presents the current understanding of the pathogenetic mechanisms of habitual abortion realization of alloimmune genesis and proposed methods of immunotherapy. The mechanisms of the impact and effectiveness of various drugs and cell therapies.

**Key words:** habitual miscarriage, immunocytotherapy, progesterone, dydrogesterone, T-regulatory cells, natural killer cells, tolerogenic molecule CD200, cytokines.

✉saribegova\_v@rambler.ru

**For citation:** Saribegova V.A., Tetruashvili N.K., Krechetova L.V., Agadzhanova A.A. Immunotherapy for recurrent miscarriage due to alloimmune reasons. Gynecology. 2017; 19 (1): 51–54.

Привычный выкидыш определяется как 3 или более клинически документированных потери беременности в сроках до 20 нед. Несмотря на многочисленные исследования последних десятилетий, некоторые причины привычного выкидыша до сих пор остаются дискуссионными. В частности, спорным вопросом считается вклад аллоиммунных механизмов в реализацию повторных потерь беременности. Ключевым механизмом при нормальной беременности является распознавание отцовских антигенов материнской иммунной системой задолго до зачатия, т.е. имеет место раннее аллоиммунное взаимодействие клеток до оплодотворения. В связи с тем, что потери большинства беременностей при привычном выкидыше происходят в первые несколько недель, иммунотерапия такой тяжелой акушерской патологии должна начинаться до момента наступления беременности. Только в этом случае есть предпосылки к коррекции нарушений распознавания отцовских аллоантигенов и формирования иммунологической толерантности при беременности. Отсутствие своевременной диагностики аллоиммунных причин выкидышей и, как результат, неэффективность лечебных мероприятий, проводимых только при установленном факте беременности, часто приводят к повторяющимся ранним репродуктивным потерям. Кроме того, аллоиммунные нарушения могут быть причиной реализации плацентарной недостаточности, осложняющей вторую половину беременности и приводящей к электровному досрочному родоразрешению.

### Принципы иммунотерапии аллоиммунных нарушений

Рассматривается несколько методов: иммуноцитотерапия (ИЦТ) клетками полового партнера, использование препаратов прогестерона, внутривенное введение иммуноглобулина, лечение кортикостероидами [1–8].

Иммуноглобулинотерапия в настоящее время позиционируется как дополнительный метод терапии в случае неэффективности других терапевтических мероприятий, особенно оправдавший себя при аутоиммунных процессах, ассоциированных с привычным выкидышем. В основном данное терапевтическое воздействие оправданно при

наступлении беременности, с момента определения плодного яйца в полости матки.

Лечение кортикостероидными препаратами также не оправдало надежд исследователей, как при пероральном использовании, так и при внутриматочном орошении, в связи с наличием побочных эффектов и недостаточной эффективностью. В доступной литературе приведены отдельные клинические наблюдения, однако на сегодняшний день данный метод не может быть рекомендован для внедрения в клиническую практику [10, 11].

Наиболее обнадеживающими лекарственными препаратами в лечении привычного выкидыша являются производные прогестерона, которые используются в течение многих лет. Еще в 1989 г. S.Daya, обобщив данные за 20 лет, пришел к выводу о статистически достоверной эффективности лечения прогестероном женщин с привычными ранними потерями беременности [3]. С другой стороны, по данным Кохрановского обзора [9], не было выявлено статистически достоверных различий в проценте успешно выношенных беременностей среди женщин, получавших препараты прогестерона для пролонгирования беременности.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что прогестерон как непосредственно, так и опосредованно, через систему регуляторных протеинов, наиболее изученным из которых является прогестерониндуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), изменяет соотношения между Th1- и Th2-лимфоцитами, спектр продуцируемых цитокинов, подавляет киллерные реакции отторжения в эндометрии и децидуальной ткани, улучшает распознавание фетальных антигенов через систему HLA-G. Установлено, что прогестерон может прямо действовать на дифференциацию Т-лимфоцитов, подавляя путь Th1 и усиливая дифференциацию на путь Th2. Более того, именно Т-лимфоциты под влиянием прогестерона продуцируют ПИБФ, который ингибирует НК-клетки и снижает риск прерывания беременности [12]. ПИБФ был клонирован, и было показано, что он усиливает действие интерлейкина (ИЛ)-10 и подавляет продукцию ИЛ-12, ингибирует цитотоксичность НК-клеток. В противоположность действию прогестерона, эстрогены стимулируют цитотоксичность НК-клеток. При беременности прогестерон вызывает уменьшение содер-

жания NK-клеток в крови, снижает их активацию и цитотоксичность через прямое действие на NK-клетки цитокинов и ПИБФ [13, 14]. Полагают также, что Т-регуляторные клетки ингибируют NK-клетки, их связывание, цитотоксичность и пролиферацию.

В 2012 г. профессор Н.Сarp из Sheba Medical Centre в Израиле опубликовал данные систематического обзора, в который включил наибольшее число участников (n=660 в 5 рандомизированных и 1 нерандомизированном исследовании эффективности дидрогестерона). Результаты показали статистически значимое снижение вероятности выкидыша при применении гестагенов (дидрогестерона) по сравнению со стандартным ведением пациентки с угрозой прерывания беременности: отношение шансов 0,47 (доверительный интервал 0,31–0,7) [16].

В 2016 г. в журнале «Fertility and Sterility» был опубликован метаанализ, обобщивший результаты 10 исследований. Суммарно проанализированы результаты лечения 1586 пациентов, приведены 3 исследования с применением дидрогестерона. Убедительно показано, что использование именно синтетических прогестагенов (дидрогестерона), а не микронизированного прогестерона снижает риск привычного выкидыша [17].

Не все литературные данные являются однозначными в оценке эффективности препаратов прогестерона. Так, в ноябре 2015 г. опубликованы результаты исследования PROMISE, многоцентрового слепого плацебо-контролируемого исследования, проводившегося в течение нескольких лет. Согласно результатам данного исследования, использование микронизированного прогестерона у женщин с привычным выкидышем не приводило к статистически достоверному пролонгированию беременности, эффект не отличался от плацебо. По-видимому, полученные данные свидетельствуют о сложности механизмов реализации привычного выкидыша и о недостаточности исключительно гормонального воздействия препаратом прогестерона. В последние годы подтверждены данные о благоприятном влиянии на вынашивание беременности дидрогестерона.

Однако самым дискуссионным методом лечения привычного выкидыша остается ИЦТ, одним из эффектов которой считается коррекция реакции иммунной системы матери на аллоантигены отца.

### Иммуноцитотерапия

Установлено, что у 25% женщин с привычным выкидышем отмечается неадекватный иммунный ответ на антигены трофобласта, сопровождающийся повышением в эндометрии и децидуальной ткани провоспалительных цитокинов и эмбриотоксических факторов [18, 19]. Нарушение реакции материнской иммунной системы на антигены плода рассматривается как один из ключевых пусковых механизмов нарушения процессов имплантации и плацентации [3].

В настоящее время к описанным аллоиммунным процессам, ведущим к привычным ранним потерям, относят: гистосовместимость родителей, т.е. наличие у супругов более 3 общих антигенов системы HLA; снижение продукции аллоантител к отцовским лейкоцитам; повышенное содержание цитотоксических клеток в эндометрии, в децидуальной ткани и в периферической крови матери [3, 18–24].

Совместимость супругов по системе HLA и ее значение в репродукции в течение длительного времени остается в поле внимания иммунологов и акушеров. Получены данные о роли HLA-совместимости в патогенезе преэклампсии, задержке внутриутробного развития плода, ранних преждевременных родов [25–27].

В настоящее время известно, что распознавание отцовских антигенов начинается задолго до зачатия. Еще в 1970-е годы исследователи указывали на иммунорегуляторные компоненты, выделенные из семенной жидкости. Проведены исследования, показывающие, что компоненты семенной жидкости оказывают иммуномодулирующий эффект, связанный с воздействием цитокинов G-CSF, G-M-CSF, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), ИЛ-6, ИЛ-8, простагландинов (в частности  $E_2$ ), факторов ангиогенеза – васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) [28].

Есть данные о том, что ТФР- $\beta_1$  и ИЛ-8, присутствующие в семенной плазме, вызывают экспрессию фактора, ингибирующего лейкемию (LIF), ИЛ-1, ИЛ-6 в культуре клеток эндометрия женщин, что влияет на реализацию успешной имплантации. В частности, происходит предотвращение отторжения чужеродных отцовских антигенов путем модулирования активности клеток иммунной системы матери, индукции толерантности, преобладания в децидуальной ткани цитокинов профиля Th2-типа. Уменьшение блокирующих свойств сыворотки связывают с совместимостью по антигенам системы HLA [28, 29].

Особое место в иммунных реакциях мать–плод занимают естественные киллеры – NK-клетки, особые лимфоциты, которые распознают и убивают клетки-мишени, не экспрессирующие или содержащие измененные молекулы HLA I класса. «Нормальные» молекулы HLA I класса ингибируют NK-клетки. Типичными маркерами NK-клеток являются молекулы адгезии CD56 и рецептор для Fc-фрагмента иммуноглобулина CD16. На NK-клетках имеются рецепторы, распознающие молекулы HLA I класса, которые могут опосредовать процессы ингибирования или активации [3, 19, 31, 32].

Другой популяцией иммунных клеток, занимающих особое место в репродукции, являются Т-лимфоциты. Считается, что при беременности происходит супрессия функций материнских NK-клеток и Т-лимфоцитов [3, 28, 26, 33].

Описывают субпопуляции Т-клеток с разной функцией. Так, известно, что периферические Т-лимфоциты после контакта с антигеном образуют две разные субпопуляции – Th1 и Th2. В ранних исследованиях обсуждалась необходимость превалирования во время гестации Th2-типа иммунного ответа, а преобладание в крови цитокинов Th1-типа трактовалось как угроза беременности, прерывание беременности в I триместре ассоциировалось с нарушением цитокинового баланса Th1/Th2 [34]. В настоящее время признано, что важнейшие механизмы имплантации, плацентации, а также подготовки материнского организма к родам протекают на фоне провоспалительных реакций [35]. Это позволило предположить, что направленность Th1/Th2-реакций зависит от срока гестации – на самых ранних стадиях беременности преобладают воспалительные реакции, а сдвиг в сторону Th2-направленности наблюдается на более поздних сроках [36].

Естественные Т-регуляторные клетки с поверхностным фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> и конститутивной экспрессией транскрипционного фактора Foxp3 (forkhead box p3) – Treg в настоящее время рассматриваются как клетки, обеспечивающие формирование необходимой иммунологической толерантности к отцовским антигенам во время беременности. Модельные эксперименты на лабораторных животных однозначно подтверждают влияние Treg на репродуктивную функцию, поскольку только Treg, выделенные из крови беременных самок, обеспечивают защиту плода и нормальный исход беременности, а дефицит Treg-клеток ассоциирован с нарушением имплантации и спонтанными абортными [37].

В последнее время активно обсуждается роль толерогенной молекулы CD200 в формировании адекватного ответа иммунной системы матери на беременность. Молекула CD200 экспрессируется на клетках трофобласта и децидуальной ткани, а также на лимфоцитах и дендритных клетках. Блокада данной молекулы *in vivo* на модели экспериментальных животных вызывает спонтанные аборты у беременных самок [38, 39]. В результате взаимодействия CD200 с рецепторами на дендритных клетках, так и NK-клетках в них индуцируется секреция индоламиндиоксигеназы, и они приобретают способность посредством продукции ТФР- $\beta$  стимулировать генерацию Treg-клеток и, соответственно, индуцировать формирование периферической толерантности [40–42].

Как уже упоминалось, использование ИЦТ может способствовать коррекции нарушений распознавания материнской иммунной системой отцовских антигенов эмбриона. Установлено, что ИЦТ особенно эффективно именно у супружеских пар с многократными (4 и более) потерями беременностей в анамнезе [32].

Показаниями к проведению ИЦТ является наличие 2 спонтанных выкидышей неясного генеза от одного партнера при нормальном кариотипе абортуса и отсутствии противопоказаний со стороны супругов. В качестве показателей иммуномодулирующего действия ИЦТ рассматривается продукция антиотцовских антилейкоцитарных антител (в том числе анти-HLA-антител и супрессивных сывороточных факторов), модуляция продукции цитокинов, снижение активности NK-клеток [43]. Показания к проведению ИЦТ неодинаковы в разных странах. Большинство специалистов ориентируются на низкий уровень антиотцовских антител, повышенный уровень периферических NK-клеток в совокупности с данными анамнеза: бесплодие, наличие 2 и более выкидышей в генотипах супругов, не менее 3 последовательных выкидышей от одного и того же партнера или 2 выкидыша, если был доказан нормальный кариотип в каждом случае. Для контроля эффективности проводят определение антиотцовских антител и уровня NK-клеток периферической крови.

Противопоказания к проведению ИЦТ со стороны женщины: обострение хронических соматических и острые формы инфекционных заболеваний, аутоиммунные заболевания, отягощенный аллергологический анамнез, онкопатология. Противопоказания со стороны полового партнера: ненормативные лабораторные показатели, наличие острых и подострых форм инфекционно-воспалительных заболеваний на момент проведения процедуры.

ИЦТ в соответствии с разными клиническими протоколами проводится как при предгестационной подготовке женщин с привычным выкидышем, так и во время беременности. В нашей стране проводится одновременное назначение ИЦТ с дидрогестероном во II фазе менструального цикла в программе предгестационной подготовки. Рекомендуется 2 процедуры иммунизации вне беременности и 2 – в I триместре [44]. Есть точка зрения, что после проведения второго курса ИЦТ вырабатываются антиидиотипические антитела, маскирующие рецепторы T-лимфоцитов и предотвращающие иммунный ответ матери на антигены фетального происхождения. Выработка этих антител влияет на последующий благоприятный исход беременности [45–47].

В целом ряде клинических исследований показано, что ИЦТ успешно применяется в системе комплексного лечения привычного невынашивания беременности аллоиммунного генеза [48–51]. Тем не менее в результате самого крупного двойного слепого многоцентрового рандомизированного клинического исследования последнего времени (183 женщины) показано, что у пациенток в группе лечения с проведенной ИЦТ вероятность успеха была лишь 36% по сравнению с 48% в контрольной группе [27, 29].

Сложность суммирования результатов проведенных клинических исследований ИЦТ связана с разными источниками клеток для введения, разницей в процедурах выделения клеток и подготовки их к введению, различиями в дозировке вводимых клеток, в кратности и способах введения, неоднородностью популяций пациентов, включенных в исследования, а также с множеством разных показателей, выбранных для контроля эффективности иммунизации (антиотцовских антилейкоцитарных антител и блокирующих сывороточных факторов, цитокинов, NK-клеток, CD200<sup>+</sup>-клеток).

В настоящее время методы иммунотерапии привычного выкидыша активно развиваются. Проведение дальнейших исследований, вероятно, позволит дифференцировать необходимые терапевтические воздействия как в программе предгестационной подготовки, так и во время беременности для минимизации гестационных осложнений.

#### Литература/References

1. Левкович МА, Линде ВА, Андреева В.О. и др. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2012; 8 (1): 10–4. / Levkovich MA, Linde VA, Andreeva V.O. i dr. *Immuno-gormonal'nye vzaimodeistviia v geneze nevnashivaniia beremennosti rannikh strokov*. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2012; 8 (1): 10–4. [in Russian]
2. Hannan. N.J. *Effects of Pravastatin on Human Placenta, Endothelium, and Women With Severe Preeclampsia*. 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
3. Winger EE and Jane L. Reed *Recurrent Pregnancy Loss, 2nd Edition (CRC Press, 2015) Should Immunotherapy Be Used? Lymphocyte Immunization Therapy: Yes 249.*
4. *Early Pregnancy*. Edited by RG Farquharson, Stephenson MD. Cambridge University Press, 2012. Cambridge Books Online <http://ebooks.cambridge.org/Book> DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511777851>
5. Lee SK, Kim JY, Lee M et al. *Tb17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss*. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67: 311–5.
6. Li J, Chen Y, Liu C et al. *Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: A systematic review and a meta-analysis*. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70(4): 34–7.
7. Reznikoff-Etievant MF, Durieux I, Lobet R et al. *Immunologic abortion and its treatment by immunotherapy*. *Rev Fr Transfus Immunobematol* 1986; 29 (3): 135–48.
8. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. *Иммунология беременности*. М.: Издательство РАМН, 2003: 339–92. / Sukhikh G.T., Van'ko LV. *Immunologiya beremennosti*. М.: Izdatel'stvo RAMN, 2003: 339–92. [in Russian]
9. Haas DM, Ramsey PS. *Progesterone for preventing miscarriage*. Editorial Group: *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*.
10. Schleussner E. *Impact of the antiphospholipid syndrome on complications during pregnancy* *Transfus Med Hemother* 2006; 33 (6): 486–92.
11. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. *Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study*. *BMJ* 1999; 319 (7204): 220–3.
12. Szekeeres-Bartho J, Barakonyi A, Polgar B et al. *The Role of  $\gamma\delta$  Cells in Progesterone Mediated Immunomodulation During Pregnancy: A Review*. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42 (1): 44–8.
13. Посиссева Л.В., Мальшикина А.И., Бойко Е.Л. и др. *Реабилитация репродуктивного здоровья супружеских пар с невынашиванием беременности*. Иваново: Иваново, 2008. / Posisseva LV, Malysbkina AI, Boiko EL. i dr. *Reabilitatsiia reproduktivnogo zdorov'ia supruzheskikh par s nevnashivaniem beremennosti*. Ivanovo: Ivanovo, 2008. [in Russian]
14. Beer A et al. *New horizons in the diagnosis, evaluation and therapy of recurrent spontaneous abortion*. *Clin Obstet Gynaecol* 1986; 13 (1): 115–24.
15. Robertson SA, Sbarkey DJ. *The Male Role in Pregnancy Loss and Embryo Implantation Failure*. 2001.
16. Карп Г. *Систематический обзор применения дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности*. *Здоровье женщины*. 2013; 1: 46–56. / Karp G. *Sistematicheskiy obzor primeneniia dihdrogesterona dlia lecheniia угрозы preryvaniia beremennosti*. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013; 1: 46–56. [in Russian]
17. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM et al. *Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials*. *Fertil Steril* 2017; 107 (2): 430–8.
18. Brogin Moreli J. *Interleukin 10 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Pregnancy: Aspects of Interest in Clinical Obstetrics*. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 230–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3302063/>
19. Kheshtchin N, Gharagozloo M, Andalib A et al. *The expression of Tb1- and Tb2-related chemokine receptors in women with recurrent miscarriage: the impact of lymphocyte immunotherapy*. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64 (2): 104–12.
20. Park DW, Lee HJ, Park CW et al. *Peripheral blood NK cells reflect changes in decidual NK cells in women with recurrent miscarriages*. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63 (2): 173–80.
21. Wang WJ, Hao CF, Lin QD. *Dysregulation of macrophage activation by decidual regulatory T cells in unexplained recurrent miscarriage patients*. *J Hyperlink* 2011; 92 (1–2): 97–102.
22. Katano K, Suzuki S, Ozaki Y et al. *Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: A large cohort study*. *Fertil Steril* 2013; 100: 1629–34.
23. Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. *Necroptosis: The release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance*. *Immunity* 2013; 38: 209–23.
24. Мальшикина А.И., Можяева А.И., Воронин Д.Н. *Особенности реакции врожденного иммунитета у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках*. *Рос. иммунол. журн.* 2010; 4: 407–8. / Malysbkina AI, Mozbaeva AI, Voronin D.N. *Osobennosti reaktsii vrozhdennogo immuniteta u zhenshin s ugrozoy preryvaniia beremennosti na rannikh strokakh*. *Ros. immuno. zhurn.* 2010; 4: 407–8.

- aktsii vrozhdennogo immuniteta u zbensbchin s ugrozoi preryvaniia beremennosti na rannikh srokakh. *Ros. immunol. zburn.* 2010; 4: 407–8. [in Russian]
25. Liang P, Mo M, Li GG et al. Comprehensive analysis of peripheral blood lymphocytes in 76 women with recurrent miscarriage before and after lymphocyte immunotherapy. *Am J Reprod Immunol* 2012; 68: 164–74.
  26. Li J, Chen Y, Liu C et al. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: A systematic review and a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70(4): 34–7.
  27. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. Ed. by Carp Howard JA. Informa UK Ltd, 2007.
  28. Vacca P, Cantoni C, Vitale M et al. Crosstalk between decidual NK and CD14+ myelomonocytic cells results in induction of Tregs and immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (26): 11918–23.
  29. Raj Rai. Debate: Should immunotherapy be used? No. In: Carp HJA, ed. *Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment*. 2nd ed. CRC Press; 2014: 265.
  30. TrabANELLI S, OcADLIKOVÁ D, Evangelisti C et al. Induction of Regulatory T Cells by Dendritic Cells through Indoleamine 2,3-dioxygenase: A Potent Mechanism of Acquired Peripheral Tolerance. *Curr Med Chem* 2011; 18 (15): 2234–9.
  31. КрошкИна НВ, Мальшикина АИ, Можбаева ТА. Особенности функционального состояния клеток макрофагального ряда у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков. *Вестн. уральской медицинской академической науки*. 2010; 2 (1): 154–5. / Krosbkina NV, Malysbkina AI, Mozbaeva TA. Osobennosti funktsional'nogo sostoianiia kletok makrofagal'nogo riada u zbensbchin s neynashivaniem beremennosti rannikh srokou. *Vestn. uralskoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2010; 2 (1): 154–5. [in Russian]
  32. Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, Itob T et al. Effects of paternal lymphocyte immunization on peripheral Th1:Th2 balance and TCR Vb and Vg repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortions. *AJRI* 2000; 43: 107–14.
  33. Kwiatek M, Gca T, Krzyanowski A et al. Public Peripheral dendritic cells and CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in the first trimester of normal pregnancy and in women with recurrent miscarriage. *PLoS One* 2015; 10 (5): e0124747.
  34. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon. *Immunol Today* 1993; 14: 353–6.
  35. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kuzanovic JP. Inflammation in pregnancy its role in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev* 2007; (II): 194–202.
  36. Mor G, Cardenas I, Abrabams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1221: 80–7.
  37. Saito S, Shima T, Nakasbima A et al. What is the role of regulatory T cells in the success of implantation and early pregnancy? *Assist Reprod Genet* 2007; 24: 379–86.
  38. Clark DA. Cell surface CD200 may predict efficacy of paternal mononuclear leukocyte immunotherapy in treatment of human recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61: 75–84.
  39. Clark DA, Wong K, Banwatt D et al. CD200-dependent and nonCD200-dependent pathways of NK cell suppression by human IVIG. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25 (2–3): 67–72.
  40. Gbaresti-Fard B, Zolghadri J, Foroughinia L et al. Effectiveness of leukocyte immunotherapy in primary recurrent spontaneous abortion (RSA). *Iran J Immunol* 2007; 4 (3): 173–8.
  41. Pandey MK, Agrawal S. Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: a current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 289–98.
  42. Kbesbchin N, Gharagozloo M, Andalib A et al. The expression of Th1- and Th2-related chemokine receptors in women with recurrent miscarriage: the impact of lymphocyte immunotherapy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64 (2): 104–12.
  43. Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM et al. *Immune Etiology of Recurrent Pregnancy Loss and Its Diagnosis*. North Chicago, IL, USA, 2015.
  44. Сидельникова ВМ. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. рекомендации. М: МЕДпресс-информ, 2011. / Sidel'nikova VM. Podgotovka i vedenie beremennosti u zbensbchin s privychnym neynashivaniem: metod. posobiia i klin. rekomendatsii. М: MEDpress-inform, 2011. [in Russian]
  45. Cbeck JH. A practical approach to the prevention of miscarriage: part 2-active immunotherapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010; 37 (1): 5–9.
  46. Yang H, Qiu L, Di W et al. Proportional change of CD4+CD25+ regulatory T cells after lymphocyte therapy in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Fertil Steril* 2009; 92 (1): 301–5.
  47. Kbonina NA, Broitman EV, Shevela EY et al. Mixed lymphocyte reaction blocking factors (MLR-Bf) as potential biomarker for indication and efficacy of paternal lymphocyte immunization in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288 (4): 933–7.
  48. Nonaka T, Takakuwa K, Ooki I et al. Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions—prospective non-randomized cohort study. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58 (6): 530–6.
  49. Wilczyński JR, Radwan P, Tcbórzewski H, Banasik M. Immunotherapy of patients with recurrent spontaneous miscarriage and idiopathic infertility: does the immunization-dependent Th2 cytokine overbalance really matter? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2012; 60 (2): 151–60.
  50. Duckitt K, Quresbi A. Recurrent miscarriage. *Clin Evid (Online)* 2011; 2011. pii: 1409.
  51. Cbeck JH, Arwitz M, Gross J et al. Lymphocyte immunotherapy (LI) increases serum levels of progesterone induced blocking factor (PIBF). *Am J Reprod Immunol* 1997; 37 (1): 17–20.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сарибегова Виктория Александровна** – аспирант, 2-е отд-ние акушерское патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: saribegova\_v@rambler.ru

**Тетрушвили Нана Карглосовна** – д-р мед. наук, рук. 2-го отд-ния акушерского патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова»

**Кречетова Любовь Валентиновна** – рук. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова»

**Агаджанова Анна Арамовна** – вед. науч. сотр. 2-го отд-ния акушерского патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова»