

Анализ дифференцировки периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе

Н.Ю. Сотникова, А.И. Малышкина, А.В. Куст, Д.Н. Воронин

*Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова Минздрава России
153045, г. Иваново, ул. Победы, 20*

Резюме

Частота привычного выкидыша среди всех желанных беременностей составляет 2–5 %. Доказана важная роль иммунных нарушений в досрочном прерывании беременности. Уточнение характера дифференцировки В-лимфоцитов у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе является актуальной проблемой, поскольку позволит выявить иммунные механизмы патогенеза данной патологии. Цель исследования – оценить характер дифференцировки и особенности цитокин-продуцирующей функции периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе. **Материал и методы.** Обследованы беременные в возрасте 18–40 лет в сроке гестации 5–12 недель. Основную группу составили 60 женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования и привычным невынашиванием в анамнезе. В качестве контроля обследовано 35 женщин с неосложненным течением беременности. Группу сравнения составили 25 первобеременных с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования. Материалом исследования служила периферическая венозная кровь. Методом проточной цитофлуориметрии определяли субпопуляции В-лимфоцитов CD20⁺CD5⁺, CD20⁺CD5⁻, CD19⁺IgD⁺, CD20⁺IgM⁺, CD20⁺IgG⁺; CD19⁺CD20⁻CD38⁺, CD19⁺CD27⁻, CD19⁺CD27⁺, CD19⁺IgD⁺CD27⁺, CD19⁺IgD⁺CD27⁻, CD20⁺IL-4⁺, CD20⁺IL-6⁺, CD20⁺IL-10⁺. **Результаты и их обсуждение.** В основной группе зарегистрировано увеличение в периферической крови доли В-клеток, преимущественно за счет В2-лимфоцитов, лимфоцитов CD20⁺IgM⁺ и клеток памяти, наряду со снижением количества наивных клеток и плазмочитов, а также лимфоцитов, экспрессирующих IL-6 и IL-10. Таким образом, угрожающий привычный выкидыш был ассоциирован со сдвигом дифференцировки В-лимфоцитов в сторону незрелых форм. Уменьшение числа клеток CD20⁺IL-10⁺ у пациенток основной группы может привести к ослаблению супрессорного влияния, связанного с IL-10, и последующему нарушению толерантности материнского организма к полуаллогенному плоду. Подобные изменения дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов наблюдались и при угрожающей потере первой беременности, что может свидетельствовать о едином механизме развития угрожающего самопроизвольного выкидыша, выраженность которого увеличивается при повторной потере беременности.

Ключевые слова: беременность, привычное невынашивание; угроза прерывания; В-лимфоциты, цитокины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Автор для переписки: Куст А.В., e-mail: avkmd@yandex.ru

Для цитирования: Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Куст А.В., Воронин Д.Н. Анализ дифференцировки периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (3): 38–44. doi: 10.18699/SSMJ20210305

Analysis of the differentiation of peripheral B-lymphocytes in pregnant women with a habitual miscarriage

N.Yu. Sotnikova, A.I. Malyshkina, A.V. Kust, D.N. Voronin

Ivanovsky Research Institute of Motherhood and Childhood n.a. V.N. Gorodkov of Minzdrav of Russia
153045, Ivanovo, Pobedy str., 20

Abstract

The frequency of recurrent miscarriage among all desired pregnancies is 2–5 %. The important role of immune disorders in early termination of pregnancy has been proven. Elucidation of the nature of differentiation of B-lymphocytes in women with threatened miscarriage and habitual miscarriage in the anamnesis seems relevant, since it will clarify the immune mechanisms of the pathogenesis of this pathology. Aim of the study was to assess the nature of differentiation and type of the cytokine-producing function of peripheral B lymphocytes in women with a threatening spontaneous miscarriage and recurrent miscarriage in history. **Material and methods.** Pregnant women aged 18–40 years at a gestation period of 5–12 weeks were examined. The main group consisted of 60 pregnant women with a threatening spontaneous abortion at the time of the examination and a history of recurrent abortion. 35 pregnant women with uncomplicated pregnancy were examined as a control group. The comparison group consisted of 25 primary pregnant women with threatened spontaneous abortion at the time of the examination. The material for the study was peripheral venous blood. Subpopulations of B lymphocytes CD20⁺CD5⁺, CD20⁺CD5⁻, CD19⁺IgD⁺, CD20⁺IgM⁺, CD20⁺IgG⁺, CD19⁺CD20⁻CD38⁺, CD19⁺CD27⁻, CD19⁺CD27⁺, CD19⁺IgD⁺CD27⁺, CD19⁺IgD⁺CD27⁻, CD20⁺IL-4⁺, CD20⁺IL-6⁺, CD20⁺IL-10⁺ were determined by the method of flow cytometry. **Results and discussion.** In the main group, an increase in the proportion of B cells in the peripheral blood was recorded, mainly due to B2 lymphocytes, CD20⁺IgM⁺ lymphocytes and memory cells, along with a decrease in the level of naive cells and plasma cells, as well as lymphocytes spontaneously expressing IL-6 and IL-10. Thus, the threatening habitual miscarriage is associated with a shift in B-lymphocyte differentiation towards immature forms. A decrease in the number of CD20⁺IL-10⁺ cells in patients of the main group can lead to a weakening of the suppressor associated with IL-10 and subsequent impairment of the maternal organism's tolerance to a semi-allogeneic fetus. Similar changes in the differentiation and functional activity of B-lymphocytes were also observed with a threatening loss of the first pregnancy, which may indicate a single mechanism for the development of a threatening spontaneous miscarriage, the severity of which increases with repeated loss of pregnancy.

Key words: pregnancy, recurrent miscarriage, threat of interruption, B-lymphocytes, cytokines.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsor support.

Correspondence author: Kust A.V., e-mail: avkmd@yandex.ru

Citation: Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I., Kust A.V., Voronin D.N. Analysis of the differentiation of peripheral B-lymphocytes in pregnant women with a habitual miscarriage. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 38–44. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210305

Введение

Невынашивание беременности ранних сроков является неотъемлемым элементом естественного отбора. Более 50 % случаев ранней остановки развития и внутриутробной гибели эмбриона обусловлено хромосомными аномалиями, возникающими *de novo* [1]. В то же время спорадические потери беременности представляют собой первое проявление выраженных изменений в организме женщины, которые в дальнейшем могут стать основной причиной повторных репродуктивных потерь. Частота привычного выкидыша среди всех желанных беременностей составляет 2–5 % [2].

Исследования последних лет доказали важную роль иммунных нарушений в досрочном прерывании беременности [3]: до 80 % репродук-

тивных потерь неясной этиологии происходят по иммунологическим причинам. Оплодотворение, имплантация, плацентация и дальнейшее развитие эмбриона представляют собой сложный многоступенчатый процесс, регулируемый гормонами, цитокинами, множеством межклеточных взаимодействий. Иммунные взаимоотношения между матерью и плодом рассматриваются в настоящее время как двусторонняя коммуникация: с одной стороны, презентация фетальных антигенов, а с другой – распознавание и реагирование на эти антигены материнской иммунной системы. [4]. Известна функция В-лимфоцитов как ключевых участников иммунологических реакций, обуславливающих в норме антительный ответ на антигенную стимуляцию. Фракция пери-

ферических В-лимфоцитов неоднородна и включает в себя В-клетки, находящиеся на различных стадиях созревания, которые характеризуются определенным фенотипом и функциональной активностью. Среди циркулирующих в периферической крови В-лимфоцитов выделяют В1-клетки, играющие ведущую роль в реакциях аутоиммунитета [5], и высокоэффекторные клетки В2. Конечные этапы дифференцировки В-лимфоцитов завершаются образованием плазматических клеток и клеток памяти.

Известно, что дефицит В-клеток, продуцирующих IL-10, является важным звеном в патогенезе повторного выкидыша [6]. Кроме того, имеются данные об увеличении количества клеток CD19⁺CD5⁺ и одновременном снижении лимфоцитов CD19⁺ у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе [7]. Данные об изменении общего количества, дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов как при привычном невынашивании, так и при возникшей угрозе прерывания первой беременности единичны. В связи с этим уточнение иммунных механизмов при данных патологиях представляется актуальным.

Цель исследования – оценить характер дифференцировки и особенности цитокин-продуцирующей функции периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Материал и методы

Исследования проводились на базе Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова Минздрава России в 2018–2020 гг. Обследованы беременные в возрасте 18–40 лет в сроке гестации 5–12 недель. Основную группу составили 60 женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования и привычным невынашиванием беременности в анамнезе (средний возраст 30,2±0,93 года), группу контроля – 35 перво- и повторнобеременных с неосложненным течением беременности (28,1±0,45 года), в группу сравнения вошли 25 первобеременных женщин с угрожающим (спорадическим) выкидышем на момент обследования (26,9±0,22 года). Критерии включения в исследование: наступившая самостоятельно одноплодная маточная жизнеспособная беременность, подтвержденная по УЗИ, с признаками угрожающего выкидыша. Критерии исключения: выкидыш в ходу, структурные изменения кариотипов супругов, установленные на прегравидарном этапе, аномалии развития репродуктивной системы, анэмбриония, беременность, наступившая в ходе вспомогательных репродуктивных технологий, аутоиммунные

заболевания, эндокринные дисфункции, воспалительные (острые и обострения хронических) заболевания, аллергические реакции на момент обследования, опухолевые процессы. Материалом для исследования служила периферическая кровь. Его проведение одобрено на заседании Локального этического комитета Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова Минздрава России от 21.11.2018.

На проточном цитофлуориметре FACSCanto II (BD Biosciences, США) с помощью моноклональных антител в популяции В-лимфоцитов исследовали субпопуляции В1- (CD20⁺CD5⁺) [8] и В2-клеток (CD20⁺CD5⁻) [9], поверхностную экспрессию иммуноглобулинов CD19⁺IgD⁺, CD20⁺IgM⁺, CD20⁺IgG⁺, уровень плазматических (CD19⁺CD20⁺CD38⁺) [10] и наивных (CD19⁺CD27⁻) клеток [11], клеток памяти CD19⁺CD27⁺, непереключенных (CD19⁺IgD⁺CD27⁺) и переключенных (CD19⁺IgD⁺CD27⁻) клеток памяти [12], а также В-лимфоцитов с внутриклеточной экспрессией IL-4, IL-6, IL-10 (CD20⁺IL-4⁺, CD20⁺IL-6⁺, CD20⁺IL-10⁺). Определяли удельное содержание субпопуляций в пуле клеток CD20⁺ или CD19⁺ лимфоцитарного гейта. Для работы использованы следующие моноклональные антитела: анти-CD5, конъюгированные с PE (eBioscience, США), анти-CD19, конъюгированные с PE (Beckman Coulter, Франция), анти-CD19, конъюгированные с APC (BeckmanCoulter, Франция), анти-CD20, конъюгированные с FITC (BeckmanCoulter, Франция), анти-CD27 и анти-CD38, конъюгированные с PE (BeckmanCoulter, США), анти-IgD, конъюгированные с FITC (BeckmanCoulter, США), анти-IgM, конъюгированные с PE (eBioscience, США), анти-IgG, конъюгированные с PE-Cy7 (Becton, Dickinson and Company, США), CD268 (BAFFR), конъюгированные с FITC (eBioscience, США), анти-Human IL-4, IL-6, IL-10, конъюгированные с PE (eBioscience, США).

Внутриклеточную экспрессию IL-4, IL-6, IL-10 оценивали в популяции клеток CD20⁺ в соответствии со стандартным протоколом внутриклеточного окрашивания с использованием набора IntraPrep Permeabilization Reagent (Beckman Coulter, Франция). В каждом образце исследовали не менее 10000 клеток. Анализ результатов проводили в программе BDFACS Diva Software (Becton Dickinson, США).

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010 и Statistica for Windows 13.0. Данные представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента, так

как данные попадали под критерии нормального распределения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что общее содержание В-лимфоцитов, которое оценивалось по уровню клеток с фенотипом $CD20^+$ в периферической крови пациенток с угрозой прерывания беременности и привычным невынашиванием беременности в анамнезе, было выше по сравнению с показателями женщин с неосложненной беременностью и первобеременных с угрозой невынашивания (табл. 1). Различий по относительному содержанию $CD20^+CD5^+B1$ -лимфоцитов в исследуемых группах не выявлено. В то же время отмечалось увеличение пула периферических В2-лимфоцитов в основной группе по сравнению с двумя другими.

Процесс дифференцировки В-лимфоцитов в периферических лимфоидных органах после встречи с антигеном сопровождается переключением классов поверхностных иммуноглобулинов с IgM на IgG, IgA или IgE и способствует повышению эффективности гуморального иммунного ответа на антигенную стимуляцию. Мы оценили содержание IgM- и IgG-позитивных В-лимфоцитов $CD20^+$ в периферической крови женщин с угрозой прерывания настоящей беременности и привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Обнаружены увеличение относительного содержания лимфоцитов $CD20^+IgM^+$ у женщин основной группы по сравнению с группой контроля и тенденция к повышению данного показателя по сравнению с группой первобеременных с симптомами угрожающего выкидыша. Данная по-

пуляция клеток относится к незрелым короткоживущим транзиторным В-лимфоцитам, подвергающимся антиген-независимой положительной селекции, в ходе которой удаляются клетки с высокой аффинностью к аутоантигенам [13]. Уровень В-лимфоцитов $CD20^+IgG^+$ в периферической крови женщин обеих групп с угрожающим выкидышем был несколько ниже, чем у женщин, беременность которых протекала без осложнений ($p > 0,05$).

Анализ данных, характеризующих особенности дифференцировки периферических В-лимфоцитов, показал, что количество наивных В-лимфоцитов $CD19^+CD27^-$ в основной группе и группе сравнения было ниже аналогичных показателей группы контроля (табл. 2). Уровень плазматических клеток $CD19^+CD20^+CD38^+$ у женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием беременности в анамнезе был значительно ниже по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы и группы сравнения. В периферической крови пациенток основной группы и группы сравнения содержание В-клеток памяти $CD19^+CD27^+$ было больше, чем у женщин, беременность которых не была осложнена угрожающим выкидышем. При анализе субпопуляций клеток памяти, различающихся по экспрессии IgD, у женщин группы сравнения выявлено статистически значимое увеличение доли непереключенных В-лимфоцитов с фенотипом $CD19^+IgD^+CD27^+$ по сравнению с группой контроля и тенденция к повышению данного показателя по сравнению со здоровыми беременными. Содержание переключенных В-лимфоцитов с фенотипом $CD19^+IgD^-CD27^+$ в исследуемых группах не различалось (см. табл. 2).

Таблица 1. Содержание В-лимфоцитов $CD20^+$, лимфоцитов B1, B2, $CD20^+IgM^+$ и $CD20^+IgG^+$ у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе

Table 1. Content of $CD20^+$ B lymphocytes, B1, B2, $CD20^+IgM^+$ and $CD20^+IgG^+$ lymphocytes in women with threatened spontaneous miscarriage and recurrent miscarriage in history

Содержание лимфоцитов, %	Контрольная группа (n=35)	Группа сравнения (n=25)	Основная группа (n=60)
В-лимфоциты $CD20^+$	$5,4 \pm 0,05$	$5,38 \pm 0,81$	$6,82 \pm 0,47$ $p_1 = 0,040$
B1-лимфоциты $CD20^+CD5^+$	$0,5 \pm 0,1$	$0,74 \pm 0,18$	$0,57 \pm 0,07$
B2-лимфоциты $CD20^+CD5^-$	$4,9 \pm 0,4$	$4,58 \pm 0,64$	$6,14 \pm 0,42$ $p_1 = 0,050$ $p_2 = 0,050$
Незрелые В-лимфоциты $CD20^+IgM^+$	$30,0 \pm 4,0$	$36,77 \pm 4,73$	$40,43 \pm 3,24$ $p_1 = 0,05$
Зрелые В-лимфоциты $CD20^+IgG^+$	$8,0 \pm 1,9$	$6,01 \pm 1,14$	$5,05 \pm 0,98$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 обозначены величины статистической значимости отличия от величин соответствующих показателей: p_1 – контрольной группы, p_2 – группы сравнения.

Таблица 2. Содержание плазматических клеток, клеток памяти, наивных клеток в популяции В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе

Tadle 2. Content of plasma cells, memory cells, naive cells in the population of B-lymphocytes in women with threatening spontaneous miscarriage and recurrent miscarriage in history

Содержание клеток, %	Контрольная группа (n = 35)	Группа сравнения (n = 25)	Основная группа (n = 60)
Наивные В-лимфоциты CD19 ⁺ CD27 ⁻	61,3 ± 2,7	51,18 ± 3,66 $p_1 = 0,04$	45,74 ± 4,07 $p_1 = 0,01$
Плазмоциты CD19 ⁺ CD38 ⁺ CD20 ⁻	3,1 ± 0,5	6,90 ± 1,75 $p_1 = 0,05$	1,96 ± 0,25 $p_1 = 0,03$ $p_2 = 0,01$
В-клетки памяти CD19 ⁺ IgD ⁺	33,9 ± 2,3	43,98 ± 3,02 $p_1 = 0,02$	50,06 ± 4,28 $p_1 = 0,01$
Непереключенные В-клетки памяти CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁺	12,5 ± 1,4	17,36 ± 2,68	27,49 ± 4,30 $p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,07$
Переключенные В-клетки памяти CD19 ⁺ IgD ⁻ CD27 ⁺	21,3 ± 1,50	26,61 ± 3,22	22,57 ± 2,51

Важнейшими цитокинами В-звена иммунитета, оказывающими аутокринное регулирующее влияние на дифференцировку В-клеток, являются IL-4, IL-6 и IL-10. К основным биологическим эффектам IL-4 и IL-6 относят активацию пролиферации активированных антигеном В-лимфоцитов, стимуляцию переключения изотипов иммуноглобулинов и синтез антител [14]. IL-10 способствует процессу созревания плазматических клеток, предотвращает апоптоз В-лимфоцитов [15]. Для выявления возможных факторов, влияющих на регуляцию дифференцировки В-лимфоцитов на системном уровне, мы оценили содержание В-лимфоцитов с внутриклеточной продукцией IL-4, IL-6 и IL-10. В основной группе и группе сравнения доля клеток, спонтанно экспрессирующих IL-6, была снижена по сравнению с контрольной группой. Содержание В-клеток с фенотипом CD20⁺IL-10⁺ также

было меньше у женщин с привычным и спорадическим выкидышем, чем у здоровых беременных (табл. 3). Отмечалась лишь тенденция к повышению уровня периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих IL-4, у женщин основной группы по сравнению с таковым в контрольной группе. В то же время содержание клеток с фенотипом CD20⁺IL-4⁺ у первобеременных с угрозой прерывания было статистически значимо больше, чем в контрольной группе.

Обсуждение

Анализ полученных данных показал, что для женщин с клиникой угрожающего выкидыша и привычным невынашиванием в анамнезе были характерны выраженные изменения в соотношении субпопуляций В-лимфоцитов и направлении их дифференцировки. Так, угрожающий привычный выкидыш ассоциировался с увеличением в

Таблица 3. Содержание периферических В-лимфоцитов CD20⁺IL4⁺, CD20⁺IL6⁺ и CD20⁺IL10⁺ у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе

Tadle 3. Content of CD20⁺IL4⁺, CD20⁺IL6⁺ and CD20⁺IL10⁺ peripheral B-lymphocytes in women with threatened spontaneous miscarriage and recurrent miscarriage in history

Содержание В-лимфоцитов, %	Контрольная группа (n = 35)	Группа сравнения (n = 25)	Основная группа (n = 60)
CD20 ⁺ IL-4 ⁺	3,1 ± 0,2	3,78 ± 0,26 $p_1 = 0,05$	3,24 ± 0,18
CD20 ⁺ IL-6 ⁺	8,2 ± 0,9	5,20 ± 0,71 $p_1 = 0,02$	5,97 ± 0,40 $p_1 = 0,04$
CD20 ⁺ IL-10 ⁺	10,6 ± 1,3	6,77 ± 1,26 $p_1 = 0,041$	5,43 ± 0,49 $p_1 = 0,001$

периферической крови доли В-клеток преимущественно за счет В2-лимфоцитов, В-лимфоцитов CD20⁺IgM⁺ и клеток памяти, наряду со снижением уровня наивных клеток и зрелых высокоэффекторных форм – плазмочитов. Одновременно с этим выявлено уменьшение доли клеток с фенотипом CD20⁺IL-6⁺ и CD20⁺IgG⁺, что может свидетельствовать об угнетении переключения изотипов иммуноглобулинов и снижении стимулирующего влияния IL-4 и IL-6 на активацию пролиферации активированных антигеном В-лимфоцитов.

В настоящее время описано несколько фенотипов В-лимфоцитов, обладающих регуляторными свойствами, в том числе CD19⁺/CD38^{hi}/CD24^{hi}/CD20⁺IL-10⁺. Эти В-клетки, продуцирующие IL-10, способствуют дифференцировке и поддержанию регуляторных Т-клеток (Treg), уменьшение пула которых ассоциировано с привычным невынашиванием беременности [16, 17].

Как известно, запуск механизмов прерывания беременности в первом триместре связан со снижением продукции гормонов и белков (β-субъединица хорионического гонадотропина человека, трофобластического β-гликопротеина, прогестерона), являющихся показателями становления и функционирования фетоплацентарного комплекса [18]. Согласно данным литературы уменьшение количества В-клеток с регуляторными свойствами (Breg) может свидетельствовать о недостаточном стимулирующем влиянии на выработку хорионического гонадотропина человека [19]. Снижение доли клеток с фенотипом CD20⁺IL-10⁺ у пациенток с угрозой прерывания беременности и привычным невынашиванием беременности в анамнезе может иметь патогенетическое значение, а ослабление супрессорного влияния Breg – привести к нарушениям периферических механизмов толерантности к плодовым антигенам [20].

Подобные изменения дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов наблюдались и при угрожающей потере первой беременности: наблюдалось падение количества зрелых IgG⁺, наивных В-лимфоцитов и увеличение доли незрелых IgM⁺ и клеток памяти наряду со снижением числа лимфоцитов, спонтанно экспрессирующих IL-6 и IL-10. Это может указывать на единый механизм развития угрожающего самопроизвольного выкидыша, выраженность которого увеличивается при повторной потере беременности.

У женщин с угрозой прерывания беременности и привычным невынашиванием беременности в анамнезе наблюдается сдвиг дифференцировки В-лимфоцитов в сторону незрелых форм, для которых характерна скорее длительная инактивация

после встречи с антигеном, чем клональная пролиферация и дифференцировка. Кроме того, незрелые В-клетки обладают сниженной аффинностью по отношению к антигенам, незрелостью и уменьшением экспрессии рецепторов к основным лигандам, регулирующим их жизнедеятельность [13]. Таким образом, наблюдается подавление активности и нарушение регуляции гуморального иммунного ответа, что может приводить к снижению функциональной фетопротективной активности на системном уровне, что в последующем может стать причиной угрозы прерывания беременности и самопроизвольного выкидыша.

Список литературы / References

1. Маркова Ж.Г., Мусатова Е.В., Тарлычева А.А., Шилова Н.В. Эффективная диагностика хромосомных аномалий при невынашивании беременности. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2016; (5): 321.
Markova Zh.G., Musatova E.V., Tarlycheva A.A., Shilova N.V. Effective diagnosis of chromosomal abnormalities in miscarriage. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2016; (5): 321. [In Russian]
2. Борзова Н.Ю., Иваненкова Н.И., Малышкина А.И. Привычный выкидыш: новые подходы в лечении. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2016; 16 (5): 42–45. doi: 10.17116/rosakush201616542-45
Borzova N.Yu., Ivanenkova N.I., Malyshkina A.I. Recurrent miscarriage: New approaches to treatment. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician Gynecologist.* 2016; 16 (5): 42–45. [In Russian]. doi: 10.17116/rosakush201616542-45
3. Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Крошкина Н.В., Батрак Н.В. Особенности регуляции Fas-зависимого апоптоза при привычном невынашивании беременности ранних сроков. *Рос. иммунол. ж.* 2017; 11 (3): 510–512.
Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I., Kroshkina N.V., Batrak N.V. The regulation of fas-dependent apoptosis in rsa pregnancy. *Rossiyskiy immunologicheskyy zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2017; 11 (3): 510–512. [In Russian].
4. Агнаева А.О., Беспалова О.Н., Соколов Д.И., Сельков С.А., Коган И.Ю. Роль естественных киллеров (NK-клеток) в репродуктивных потерях. *Ж. акушерства и жен. болезней.* 2017; 66 (3): 143–156. doi: 10.17816/JOWD663143-156
Aгнаева А.О., Беспалова О.Н., Sokolov D.I., Sel'kov S.A., Kogan I.Ju. Role of natural killer cells in reproductive failure. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017; 66 (3): 143–156. [In Russian]. doi: 10.17816/JOWD663143-156
5. Wang Y., Liu J., Burrows P.D., Wang J.Y. B cell development and maturation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1254: 1–22. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1_1.

6. Danaii S., Ghorbani F., Ahmadi M., Abbaszadeh H., Koushaei L., Soltani-Zangbar M.S., Mehdizadeh A., Hojjat-Farsangi M., Kafil H.S., Aghebati-Maleki L., Yousefi M. IL-10-producing B cells play important role in the pathogenesis of recurrent pregnancy loss. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 87: 106806. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106806
7. Darmochwal-Kolarz D., Leszczynska-Gorzela B., Rolinski J., Oleszczuk J. The immunophenotype of patients with recurrent pregnancy loss. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002; 103 (1): 53–57. doi: 10.1016/s0301-2115(02)00025-8
8. Borhis G., Richard Y. Subversion of the B-cell compartment during parasitic, bacterial, and viral infections. *BMC Immunol.* 2015; 16: 15. doi: 10.1186/s12865-015-0079-y
9. Liu L., Tan Q., Hu B., Wu H., Wang C., Liu R., Tang C. Somatostatin improved B Cells mature in macrophages during intestinal ischemia-reperfusion. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0133692. doi: 10.1371/journal.pone.0133692
10. Maïga R.I., Bonnaure G., Rochette J.T., Néron S. Human CD38hiCD138+ plasma cells can be generated in vitro from CD40-activated switched-memory B lymphocytes. *J. Immunol. Res.* 2014; 2014: 635108. doi: 10.1155/2014/635108
11. Khan W.N., Wright J.A., Kleiman E., Boucher J.C., Castro I., Clark E.S. B-lymphocyte tolerance and effector function in immunity and autoimmunity. *Immunol. Res.* 2013; 57 (1–3): 335–353. doi: 10.1007/s12026-013-8466-z
12. Torigoe M., Iwata S., Nakayamada S., Sakata K., Zhang M., Hajime M., Miyazaki Y., Narisawa M., Ishii K., Shibata H., Tanaka Y. Metabolic reprogramming commits differentiation of human CD27+IgD+ B cells to plasmablasts or CD27-IgD- cells. *J. Immunol.* 2017; 199 (2): 425–434. doi: 10.4049/jimmunol.1601908
13. Лущова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Бязрова М.Г., Филатов А.В. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры. *Иммунология.* 2019; 40 (6): 63–76. doi: 10.24411/02064952-2019-16009
- Lushova A.A., Zheremyan E.A., Astakhova E.A., Spiridonova A.B., Byazrova M.G., Filatov A.V. B-lymphocyte subsets: functions and molecular markers. *Immunologija = Immunology.* 2019; 40 (6): 63–76. [In Russian]. doi: 10.24411/02064952-2019-16009
14. Justiz Vaillant A.A., Qurie A. Interleukin. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.
15. Moens L., Tangye S.G. Cytokine-mediated regulation of plasma cell generation: IL-21 takes center stage. *Front. Immunol.* 2014; 5: 65. doi: 10.3389/fimmu.2014.00065
16. Hosseini A., Dolati S., Hashemi V., Abdollahpour-Alitappeh M., Yousefi M. Regulatory T and T helper 17 cells: Their roles in preeclampsia. *J. Cell. Physiol.* 2018; 233 (9): 6561–6573. doi: 10.1002/jcp.26604
17. Furuzawa-Carballeda J., Hernández-Molina G., Lima G., Rivera-Vicencio Y., Férrez-Blando K., Llorente L. Peripheral regulatory cells immunophenotyping in primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15 (3): R68. doi: 10.1186/ar4245
18. Камилова М.Я., Рахматуллоева Д.М., Арабова С.У. Изменения плацентарных гормонов и маркеров апоптоза у женщин с угрозой прерывания беременности и отягощенным невынашиванием беременности. *Sciences of Europe.* 2017; 1 (14): 45–48.
- Kamilova M., Rahmatulloeva D.M., Arabova S.U. Changes of placental hormones and apoptosis markers in women with the threat of abortion and aggravated miscarriages. *Sciences of Europe.* 2017; 1 (14): 45–48. [In Russian].
19. Rolle L., Memarzadeh Tehran M., Morell-García A., Raeva Y., Schumacher A., Hartig R., Costa S.D., Jensen F., Zenclussen A.C. Cutting edge: IL-10-producing regulatory B cells in early human pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 70 (6): 448–453. doi: 10.1111/aji.12157
20. Esteve-Solé A., Luo Y., Vlasea A., Deyà-Martínez Á., Yagüe J., Plaza-Martín A.M., Juan M., Alsina L. B regulatory cells: players in pregnancy and early life. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (7): 2099. doi: 10.3390/ijms190720

Сведения об авторах

Наталья Юрьевна Сотникова, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0608-0692, e-mail: niimid.immune@mail.ru
Анна Ивановна Малышкина, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1145-0563, e-mail: anna_im@mail.ru
Алена Валерьевна Куст, ORCID: 0000-0002-1355-7225, e-mail: avkMD@yandex.ru
Дмитрий Николаевич Воронин, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2836-8694, e-mail: niimid.immune@mail.ru

Information about the authors:

Natalia Yu. Sotnikova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0608-0692, e-mail: niimid.immune@mail.ru
Anna I. Malysheva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1145-0563, e-mail: anna_im@mail.ru
Alena V. Kust, ORCID: 0000-0002-1355-7225, e-mail: avkMD@yandex.ru
Dmitriy N. Voronin, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2836-8694, e-mail: niimid.immune@mail.ru

Поступила в редакцию 08.12.2020

После доработки 17.03.2021

Принята к публикации 12.04.2021

Received 08.12.2020

Revision received 17.03.2021

Accepted 12.04.2021