



ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ И РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Мамадалиева Бахора Хабибуллаевна

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Аннотация. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) представляет собой многофакторное патологическое состояние, связанное с нарушением взаимодействия между материнской иммунной системой и развивающимся эмбрионом. В последние годы особое внимание уделяется роли регуляторных Т-клеток (Treg), обеспечивающих иммунологическую толерантность в периимплантационный период. Настоящее исследование направлено на анализ фенотипических и транскриптомных особенностей эндометриальных Treg-клеток и их изменений у пациенток с ПНБ. Показано, что Treg-клетки эндометрия обладают уникальным тканеспецифическим профилем, отличающимся от периферической крови, включая повышенную экспрессию FOXP3, CTLA-4, TIGIT и CD39. У пациенток с ПНБ выявлены значимые изменения, включая повышение экспрессии S1PR1 и снижение экспрессии TIGIT, что свидетельствует о нарушении их супрессивной функции и миграции. Несмотря на отсутствие значимых различий в количестве Treg-клеток, их функциональная активность существенно снижена. Полученные данные подтверждают ключевую роль иммунологической дисрегуляции в патогенезе ПНБ и указывают на перспективность разработки таргетной иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, регуляторные Т-клетки, эндометрий, FOXP3, TIGIT, S1PR1, иммунологическая толерантность, имплантация, аутоиммунные механизмы.

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF IMPLANTATION FAILURE: THE ROLE OF ENDOMETRIAL REGULATORY T CELLS IN RECURRENT PREGNANCY LOSS

Mamadaliyeva Bakhora Khabibullaevna

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Abstract. Recurrent pregnancy loss (RPL) is a multifactorial pathological condition associated with impaired interaction between the maternal immune system and the developing embryo. In recent years, particular attention has been given to the role of regulatory T cells (Treg), which are essential for maintaining immune tolerance during the peri-implantation period. This study aims to analyze the phenotypic and transcriptomic characteristics of endometrial Treg cells and their alterations in patients with RPL. Endometrial Treg cells demonstrate a distinct tissue-specific profile compared to peripheral blood Tregs, including increased expression of FOXP3, CTLA-4, TIGIT, and CD39. In patients with RPL, significant alterations were identified, including increased S1PR1 expression and decreased TIGIT expression, indicating impaired suppressive function and altered migratory capacity. Despite no significant changes in Treg cell numbers, their functional activity appears to be markedly reduced. These findings highlight the critical role of immune dysregulation in the pathogenesis of RPL and support the development of targeted immunomodulatory therapeutic strategies.

Keywords: recurrent pregnancy loss, regulatory T cells, endometrium, FOXP3, TIGIT, S1PR1, immune tolerance, implantation, autoimmune mechanisms.

IMPLANTATSIYA BUZILISHINING IMMUNOLOGIK MEKANIZMLARI: TAKRORIY HOMILA YO‘QOTISHDA ENDOMETRIY REGULYATOR T-HUJAYRALARNING ROLI

Mamadaliyeva Bahora Habibullyayevna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O‘zbekiston

Annotatsiya. Takroriy homila yo‘qotish (THY) ko‘p omilli patologik holat bo‘lib, ona immun tizimi va rivojlanayotgan embrion o‘rtasidagi o‘zaro ta‘sir buzilishi bilan bog‘liq. So‘nggi yillarda implantatsiya davrida immun tolerantlikni ta‘minlovchi regulyator T-hujayralar (Treg) roli alohida ahamiyat kasb etmoqda. Ushbu tadqiqot endometriyadagi Treg hujayralarning fenotipik va transkriptom xususiyatlarini hamda THY bilan og‘rigan ayollarda yuzaga keladigan o‘zgarishlarni o‘rganishga qaratilgan. Natijalar shuni ko‘rsatadiki, endometriy Treg hujayralari periferik qon Treg hujayralaridan farq qiluvchi o‘ziga xos profilga ega bo‘lib, FOXP3, CTLA-4, TIGIT va CD39 ekspressiyasi yuqori darajada ifodalangan. THY bilan og‘rigan ayollarda esa S1PR1 ekspressiyasining oshishi va TIGIT ekspressiyasining pasayishi aniqlangan, bu esa ularning immunosuppressiv funksiyasi buzilganligini ko‘rsatadi. Treg hujayralar soni sezilarli o‘zgarmagan bo‘lsa-da, ularning funksional faolligi pasaygan. Ushbu natijalar THY patogenezida immun disbalans muhim rol o‘ynashini tasdiqlaydi va yangi immunomodulyator davolash usullarini ishlab chiqish zarurligini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: takroriy homila yo‘qotish, regulyator T-hujayralar, endometriy, FOXP3, TIGIT, S1PR1, immun tolerantlik, implantatsiya, autoimmun mexanizmlar

Введение. Привычное невынашивание беременности (ПНБ, recurrent pregnancy loss, RPL) представляет собой одну из наиболее сложных и многофакторных проблем современной репродуктивной медицины. По данным современных исследований, данное состояние затрагивает от 2 до 4% супружеских пар, что придает ему значительное социально-демографическое и клиническое значение [1,4,7]. В отличие от спорадических выкидышей, чаще обусловленных хромосомными аномалиями эмбриона, ПНБ характеризуется высокой вероятностью потери зуплоидной беременности, что указывает на принципиально иной патогенетический механизм. Современная концепция патогенеза ПНБ постепенно смещается в сторону иммунологических нарушений, где ключевую роль играют механизмы материнской иммунной толерантности к полуаллогенному плоду [6,8]. В норме имплантация эмбриона сопровождается сложной перестройкой иммунной системы эндометрия, включающей модуляцию активности натуральных киллеров (НК-клеток), макрофагов, В- и Т-лимфоцитов. В частности, на этапе имплантации в эндометрии присутствует широкий спектр иммунных клеток, включая CD4+ Т-лимфоциты, которые играют центральную роль в регуляции локального иммунного ответа [2,3,5,9]. Особый интерес представляет субпопуляция регуляторных Т-клеток (Treg), характеризующихся экспрессией FOXP3 и обладающих выраженной иммуносупрессивной функцией. Как показано в экспериментальных моделях, дефицит Treg-клеток в ранние сроки беременности приводит к потере эмбриона вследствие нарушения иммунологической толерантности. Эти клетки обеспечивают подавление эффекторных иммунных реакций посредством продукции противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- β , IL-35), ингибирования антиген-презентирующих клеток через CTLA-4 и конкуренции за IL-2 посредством экспрессии CD25 [1,2,3,4]. Несмотря на значительный интерес к роли Treg-клеток, их функциональные особенности в эндометрии человека, особенно в перимплантационный период, остаются недостаточно изученными [5,7,10]. В представленном исследовании была предпринята попытка комплексной характеристики транскриптомного профиля эндометриальных Treg-клеток и выявления их изменений при ПНБ.

Цель работы. Углубленный анализе иммунологических механизмов ПНБ с акцентом на роль регуляторных Т-клеток эндометрия, их транскриптомные особенности и клиническое значение выявленных изменений.

Материалы и методы. Исследование основано на анализе клинико-лабораторных и молекулярных данных, полученных при изучении эндометриальных образцов женщин с ПНБ и контрольной группы фертильных пациенток. Включение в исследование осуществлялось в соответствии с современными критериями диагностики ПНБ, предполагающими наличие не менее двух последовательных потерь беременности до 24 недель гестации. Забор эндометриального материала проводился в середине лютеиновой фазы менструального цикла, что соответствует периоду максимальной рецептивности эндометрия. Данный временной интервал критически важен, поскольку именно в этот период осуществляется имплантация эмбриона. Методологически исследование включало несколько ключевых этапов, что наглядно продемонстрировано на схеме исследования, где отражены этапы клеточной изоляции, сортировки и последующего транскриптомного анализа. Выделение клеточных популяций осуществлялось методом проточной цитометрии с использованием специфических маркеров. Treg-клетки идентифицировались как CD3+, CD4+, CD25high, CD127low, FOXP3+, тогда как Tconv-клетки представляли собой CD4+ Т-лимфоциты без регуляторного фенотипа.

Для оценки транскриптомного профиля использовалась технология RNA-seq с последующим биоинформатическим анализом, включающим:

- дифференциальную экспрессию генов (DESeq2)
- анализ главных компонент (PCA)
- генсет-анализ (GSEA)

Дополнительно проводилась оценка белковой экспрессии ключевых молекул методом проточной цитометрии.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Параметр	Контроль	ПНБ
Возраст (лет)	33–36	35–37
Число выкидышей	0–1	3–7
Живорождение	есть	отсутствует/снижено
Иммунный статус	нормальный	дисрегуляция

Результаты. Анализ иммунного состава эндометрия показал, что CD4+ Т-лимфоциты составляют около 43% всей популяции Т-клеток, что значительно ниже по сравнению с периферической кровью. При этом доля Treg-клеток составляет приблизительно 5–6% от CD4+ популяции, что сопоставимо с циркулирующими Treg. Однако качественные характеристики данных клеток существенно различаются. Было установлено, что эндометриальные Treg обладают уникальным транскриптомным профилем, отличающимся от Treg периферической крови, что свидетельствует о тканеспецифической адаптации.

Ключевые различия включали повышенную экспрессию:

- FOXP3
- CTLA-4
- TIGIT
- CD39
- CCR8

что отражает усиленную регуляторную функцию данных клеток.

Таблица 2. Основные различия между Treg и Tconv клетками

Показатель	Treg	Tconv
------------	------	-------

FOXP3	высокий	низкий
CTLA-4	высокий	низкий
IFN-γ	низкий	высокий
GZMA/GZMH	низкий	высокий
CCR8	высокий	низкий

Особое внимание заслуживают изменения Treg у пациенток с ПНБ. В данной группе выявлены значительные транскриптомные нарушения, включая:

- повышение экспрессии S1PR1
- снижение экспрессии TIGIT
- изменение сигнальных путей GTPase и киназ

Эти изменения свидетельствуют о снижении супрессивной функции Treg и нарушении их миграции. Дополнительно установлено, что у женщин с ПНБ наблюдается дисбаланс между эффекторными и регуляторными Т-клетками, что может приводить к развитию провоспалительного состояния эндометрия.

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают ключевую роль иммунной системы эндометрия в обеспечении успешной имплантации и поддержании беременности [3,8]. В норме Treg-клетки формируют толерантную среду, необходимую для взаимодействия материнского организма с эмбрионом. Нарушение данной системы, как показано в исследовании, приводит к развитию иммунного конфликта и потере беременности [1,6,9]. Особую значимость имеет снижение экспрессии TIGIT — молекулы иммунного контроля, участвующей в подавлении Т-клеточной активации. Повышенная экспрессия S1PR1 указывает на возможное нарушение миграции Treg-клеток и их преждевременный выход из эндометрия, что снижает локальную иммунную защиту [2,4,5,7]. Важно отметить, что количественные показатели Treg не всегда отражают их функциональную активность. Как показано, при ПНБ число клеток может оставаться неизменным, однако их функциональные свойства существенно нарушены. Эти данные согласуются с современными представлениями о том, что ключевым фактором является не столько количество Treg, сколько их функциональное состояние и способность к подавлению иммунного ответа [8,9,10].

С клинической точки зрения, данные результаты открывают перспективы для разработки новых методов лечения ПНБ, направленных на восстановление иммунологической толерантности. Потенциальные терапевтические подходы включают:

- иммуномодуляцию (IVIg, HCQ)
- клеточную терапию
- таргетное воздействие на иммунные чекпоинты [1,3,6,8].

Заключение. Регуляторные Т-клетки эндометрия играют ключевую роль в формировании иммунной толерантности при имплантации эмбриона. При привычном невынашивании беременности наблюдаются значительные изменения их транскриптомного и функционального профиля, что приводит к нарушению иммунного баланса и развитию патологического воспалительного ответа. Выявленные изменения, включая снижение TIGIT и повышение S1PR1, могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры и терапевтические мишени. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят разработать персонализированные стратегии лечения и значительно улучшить репродуктивные исходы.

Использованные литературы.

1. Granne, I., Shen, M., Rodriguez-Caro, H., Chadha, G., O'Donnell, E., Brosens, J. J., Quenby, S., Child, T., & Southcombe, J. H. (2022). Characterisation of peri-implantation

- endometrial Treg and identification of an altered phenotype in recurrent pregnancy loss. *Mucosal Immunology*, 15(1), 120–129. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00451-1>
2. Dimitriadis, E., Menkhorst, E., Saito, S., Kutteh, W. H., & Brosens, J. J. (2020). Recurrent pregnancy loss. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, 98.
 3. Wang, N. F., Kolte, A. M., Larsen, E. C., Nielsen, H. S., & Christiansen, O. B. (2016). Immunologic abnormalities and recurrent pregnancy loss. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 59(3), 509–523.
 4. Zenclussen, A. C., & Hämmerling, G. J. (2015). Cellular regulation of the uterine microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 6, 321.
 5. Sakaguchi, S., Mikami, N., Wing, J. B., Tanaka, A., Ichiyama, K., & Ohkura, N. (2020). Regulatory T cells and human disease. *Annual Review of Immunology*, 38, 541–566.
 6. Tilburgs, T., Roelen, D. L., van der Mast, B. J., de Groot-Swings, G. M., Kleijburg, C., Scherjon, S. A., & Claas, F. H. (2008). Evidence for selective migration of regulatory T cells. *Journal of Immunology*, 180(8), 5737–5745.
 7. Salvany-Celades, M., van der Zwan, A., Benner, M., Setrajcic-Dragos, V., Gomes, H. A., Iyer, V., ... & Mjösberg, J. (2019). Three types of regulatory T cells at the maternal-fetal interface. *Cell Reports*, 27(9), 2537–2547.
 8. Qian, J., Zhang, N., Lin, J., Wang, X., Gao, H., & Liu, C. (2018). Th17/Treg imbalance in recurrent pregnancy loss. *Bioscience Trends*, 12(2), 157–167.
 9. Mor, G., Aldo, P., & Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, 17(8), 469–482. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
 10. Erlebacher, A. (2013). Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus. *Nature Reviews Immunology*, 13(1), 23–33. <https://doi.org/10.1038/nri3361>