

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ПЛАЦЕНТАРНОЙ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ СРЕДЫ И HLA-DR-ЗАВИСИМЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У НОСИТЕЛЕЙ АЛЛЕЛЯ HLA-DRB1*01:01

Л. Е. Сорокина^{1,2}✉, Д. Н. Кокоева², Н. Е. Кан², И. И. Фомочкина¹¹ Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова, Москва, Россия

Преэклампсию (ПЭ) рассматривают как одно из наиболее тяжелых осложнений беременности, в патогенезе которого существенную роль играют иммуногенетические факторы. Цель работы — оценить вклад HLA-DR-зависимых механизмов в регуляции иммунного ответа при ПЭ, ассоциированной с носительством аллеля HLA-DRB1*01:01 в экспериментальной модели *in vitro*. Выполнено экспериментальное сравнительное *in vitro* исследование. Включены пациентки с ПЭ ($n = 7$), являющиеся носителями HLA-DRB1*01:01, и женщины с физиологическим течением беременности (ФБ; $n = 10$), не являющиеся носительницами HLA-DRB1*01:01, -DRB1*04:01, -DRB1*10:01. Из образцов периферической крови выделяли клетки CD14⁺ и CD4⁺, а также образцы плацентарной ткани, из которых получали плацентарную кондиционированную среду (ПКС). В обеих группах осуществляли ко-культивирование клеток CD14⁺ и CD4⁺. Для моделирования влияния плацентарных факторов в культуру добавляли ПКС. В группе ПЭ проводили блокирование HLA-DR моноклональными антителами L243, в группе ФБ использовали изотипические антитела IgG2a. Долю Трег-клеток в культурах определяли методом проточной цитометрии, концентрации IL17, IFN γ , TNF α , IL10 и IL4 — методом ИФА. При прямом ко-культивировании клеток CD14⁺ и CD4⁺ различий между группами по доле Трег и концентрации цитокинов не обнаружено. Добавление ПКС в группе ПЭ приводило к снижению доли Трег и уровня IL10 на фоне повышения IL17, TNF α и IFN γ . В группе ФБ, напротив, отмечалось повышение числа Трег, IL10 и IL4 с одновременным снижением IFN γ . Блокирование HLA-DR при ПЭ сопровождалось снижением IL17 и IFN γ . Полученные результаты демонстрируют потенциальную значимость плацентарных факторов и иммуногенетических особенностей матери в регуляции иммунного ответа при ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, физиологическое течение беременности, ось Th1/Th2/Th17/Treg, аллель HLA-DRB1*01:01, плацентарные факторы, *in vitro*

Вклад авторов: Л. Е. Сорокина — сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Д. Н. Кокоева — сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Н. Е. Кан — организация и координация исследования, утверждение окончательной версии статьи; И. И. Фомочкина — замысел и дизайн исследования, подготовка статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом НМИЦ АГП имени В. И. Кулакова (протокол № 11 от 11 ноября 2021 г.).

✉ Для корреспонденции: Лейа Евгеньевна Сорокина
ул. Академика Опарина, д. 4, г. Москва, 117198, Россия; leya.sorokina@mail.ru

Статья получена: 10.05.2026 **Статья принята к печати:** 20.06.2026 **Опубликована онлайн:** 28.06.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.036

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF THE PLACENTAL CONDITIONED MEDIUM AND HLA-DR-DEPENDENT MECHANISMS IN CARRIERS OF THE HLA-DRB1*01:01 ALLELES WITH PREECLAMPSIA

Sorokina LE^{1,2}✉, Kokoeva DN², Kan NE², Fomochkina II¹¹ Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia² Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Preeclampsia (PE) is considered as one of the most severe pregnancy complications, an important role in pathogenesis of which is played by immunogenetic factors. The study aimed to assess the contribution of HLA-DR-dependent mechanisms to the immune response regulation in PE associated with the HLA-DRB1*01:01 allele carrier state in an *in vitro* experimental model. A comparative experimental *in vitro* study was conducted. Patients with PE ($n = 7$), who were HLA-DRB1*01:01 carriers, and women with the normal pregnancy course (NP; $n = 10$), who were not HLA-DRB1*01:01, -DRB1*04:01, -DRB1*10:01 carriers, were enrolled. The CD14⁺ and CD4⁺ cells, as well as placental tissue samples, from which the placental conditioned medium (PCM) was derived, were obtained from peripheral blood samples. The CD14⁺ and CD4⁺ cells were co-cultured in both groups. PCM was added to the culture to model the effects of placental factors. In the PE group, HLA-DR was blocked with the L243 monoclonal antibody; the IgG2a isotype antibody was used in the NP group. The share of Treg-cells in the cultures was determined by flow cytometry; the IL17, IFN γ , TNF α , IL10, and IL4 cocentrations were determined by ELISA. The direct CD14⁺ and CD4⁺ co-culture revealed no intergroup differences in the share of Treg and cytokine concentrations. The PCM supplementation in the PE group resulted in the decreased share of Treg and IL10 levels amid increasing IL17, TNF α , and IFN γ . In the NP group, on the contrary, the increase in Treg counts, IL10 and IL4 levels, along with the decrease in IFN γ levels was reported. The HLA-DR blockage in PE was associated with the decrease in IL17 and IFN γ levels. The findings demonstrate the potential significance of placental factors and maternal immunogenetic features in the immune response regulation in PE.

Keywords: preeclampsia, normal pregnancy course, Th1/Th2/Th17/Treg axis, HLA-DRB1*01:01 allele, placental factors, *in vitro*

Author contribution: Sorokina LE — data acquisition, analysis, and interpretation, manuscript writing; Kokoeva DN — data acquisition, analysis and interpretation, manuscript writing; Kan NE — organization and coordination of research, and approval of the final version of the article; Fomochkina II — study concept and design, manuscript writing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (protocol No. 11 dated November 11, 2021).

✉ Correspondence should be addressed: Leya E. Sorokina
Akademika Oparina, 4, Moscow, 117198, Russia; leya.sorokina@mail.ru

Received: 10.05.2026 **Accepted:** 20.06.2026 **Published online:** 28.06.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.036

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Преэклампсия (ПЭ) остается одним из самых серьезных осложнений беременности, обуславливающих высокую материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность во всем мире [1]. Хотя точные механизмы развития ПЭ до сих пор не известны, результаты многочисленных исследований убедительно указывают на важную роль нарушений иммунологической регуляции [2, 3]. Считается, что нарушение формирования толерантности к отцовским/фетальным антигенам приводит к смещению иммунологического гомеостаза на материнско-фетальном интерфейсе в сторону провоспалительного статуса [4]. Одним из ключевых механизмов иммунной дисрегуляции при ПЭ является нарушение равновесия между эффекторными субпопуляциями Т-хелперов (Т helpers, Th) — Th1, Th2, Th17 и регуляторными Т-клетками (regulatory T cells, Treg), определяющими формирование толерогенной среды на границе «мать–плод» [5].

Показано, что развитие ПЭ ассоциировано с накоплением в периферической крови и ткани плаценты Th1- и Th17-клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкины (interleukin, IL) — IL1, IL6, IL17, фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor α , TNF α) и интерферон гамма (interferon γ , IFN- γ), относящиеся к числу ключевых модуляторов воспаления. При исследовании цитокинового профиля при ПЭ также обращает на себя внимание снижение концентрации противовоспалительных молекул IL4 и IL10, продуцируемых Th2- и Treg-клетками [6–8]. Важной составляющей ПЭ является снижение численности и функциональной активности Treg, которые, обладая выраженными иммунорегуляторными свойствами, играют ключевую роль в обеспечении иммунологической защиты полуаллогенного плода от атаки со стороны иммунной системы матери [9]. Существенный вклад нарушения иммунологической толерантности подтверждается совокупностью накопленных данных, свидетельствующих о повышении соотношения Th17/Treg у женщин с ПЭ [10].

Несмотря на значительный прогресс в понимании иммунопатогенеза ПЭ, вопрос о пусковых механизмах, инициирующих формирование иммунной дисрегуляции, остается открытым. Предполагается, что существенный вклад в развитие нарушений врожденного и адаптивного звеньев иммунитета при ПЭ вносит измененный секреторный профиль трофобласта [11]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об изменении состава и концентрации фетоплацентарных белков, цитокинов, хемокинов, факторов роста, внеклеточных везикул и других компонентов плацентарного секрета на маточно-фетальном интерфейсе [12–17]. Данные биологически активные молекулы способны оказывать как прямое, так и опосредованное воздействие на различные популяции иммунокомпетентных клеток, модулируя их фенотипические и функциональные характеристики и тем самым определяя направленность иммунного ответа при ПЭ.

Еще одними важными кандидатами для поиска патогенетически обоснованных ассоциаций признаны гены системы человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA), играющие важную роль в регуляции распознавания чужеродных агентов и формировании иммунологических реакций [18]. Чрезвычайно высокий полиморфизм системы HLA обуславливает структурное разнообразие ее белковых молекул, различающихся по способности связывать и презентировать антигены, что, в свою очередь, определяет специфику и степень выраженности

последующих Т-клеточных иммунных ответов. В ряде публикаций показана взаимосвязь носительства женщиной аллелей локуса HLA-DRB1 (DRB1*01:01, DRB1*04:01 или DRB1*10:01), кодирующих определенную аминокислотную последовательность — «shared epitope» с репродуктивными нарушениями и акушерскими патологиями, включая ПЭ [19–22]. Результаты недавнего исследования указывают на положительную ассоциацию аллельного варианта HLA-DRB1*01:01 с риском развития ПЭ [23].

Исходя из современных представлений о роли молекул HLA класса II в регуляции Т-клеточного иммунного ответа, можно предположить, что носительство аллеля HLA-DRB1*01:01 может быть связано с особенностями антигенпрезентации плацентарных антигенов. Потенциальные различия в репертуаре представляемых пептидов способны оказывать влияние на характер активации CD4⁺-Т-клеток, что способствует преимущественной поляризации иммунного ответа в направлении Th1/Th17 и снижению индукции иммунорегуляторных Treg-клеток. Указанные изменения, вероятно, могут быть рассмотрены как один из механизмов формирования провоспалительного смещения иммунного гомеостаза при ПЭ.

Цель настоящей работы — оценить вклад HLA-DR-зависимых механизмов в регуляцию иммунного ответа при ПЭ, ассоциированной с носительством аллеля HLA-DRB1*01:01 в экспериментальной модели *in vitro*.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В представленной экспериментальной работе *in vitro* оценивали изменения содержания Treg-клеток, а также концентрации про- и противовоспалительных цитокинов при стимуляции наивных CD4⁺-Т-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками, экспрессирующими определенные аллельные варианты HLA класса II и плацентарными факторами. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Образцы плацентарной ткани и периферической крови пациенток с ПЭ (основная группа, $n = 7$) и физиологическим течением беременности, или ФБ (группа сравнения, $n = 10$) были получены из акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП имени В. И. Кулакова» Минздрава России. Включенные в исследование пациентки были сопоставимы по возрасту, коморбидным состояниям, основным факторам риска.

Появление клинических симптомов ПЭ в основной группе зарегистрировано в среднем в 34,5 (31,25–36,75) недели. По степени тяжести умеренная ПЭ диагностирована у 6 (85,7%) пациенток, тяжелая — у 1 (14,3%). Средний срок родоразрешения в основной группе составил 38,2 (36,0; 39,96) недели, в группе сравнения — 40 (39,18; 40,54) недель. Преждевременное родоразрешение имело место у 2 (28,6%) пациенток с ПЭ.

Критерии включения в основную группу: возраст женщин 18–45 лет; одноплодная беременность; текущая беременность, осложненная развитием ПЭ; носительство аллеля HLA-DRB1*01:01, подтвержденное методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения: возраст женщин 18–45 лет; одноплодная беременность; текущая неосложненная беременность; отсутствие носительства аллелей DRB1*01:01, DRB1*04:01 или DRB1*10:01, подтвержденное ПЦР; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

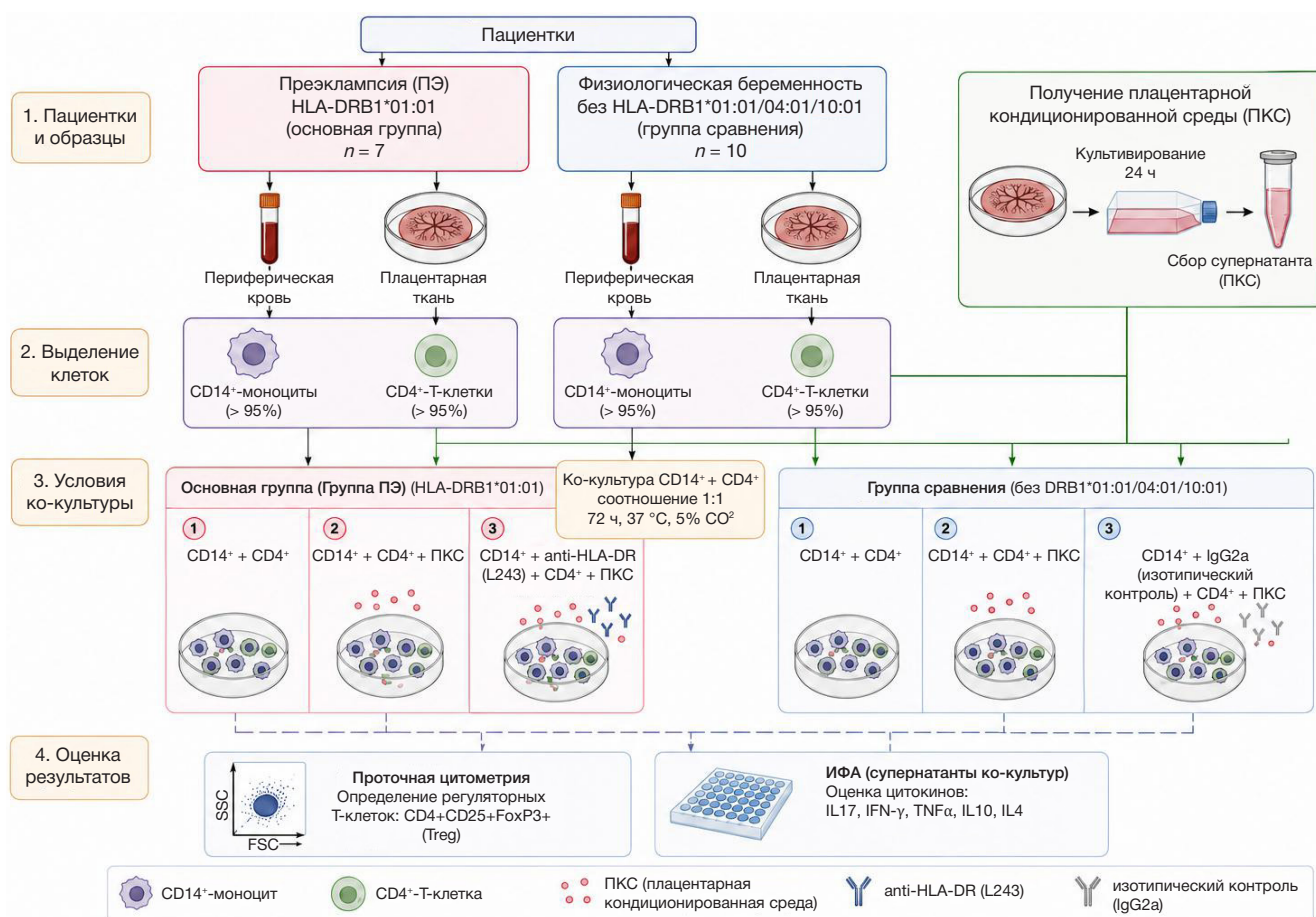


Рис. 1. Схема дизайна исследования. Из периферической крови беременных женщин выделяли CD14⁺-моноциты и CD4⁺-Т-лимфоциты. Плацентарную кондиционированную среду (ПКС) получали путем культивирования эксплантов плацентарной ткани в течение 24 ч. Клетки ко-культивировали в различных экспериментальных условиях с последующей оценкой содержания CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-Treg-клеток методом проточной цитометрии и концентрации цитокинов в супернатантах методом ИФА

Критерии исключения: возраст женщин младше 18 и старше 45 лет; многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; тяжелая экстрагенитальная патология; наличие хронических инфекционных, онкологических, системных аутоиммунных заболеваний; отказ от участия в исследовании.

Получение кондиционированной среды плаценты

Забор образцов ткани плаценты осуществляли непосредственно после родоразрешения. Фрагменты ворсинчатого хориона из центральной части плацент промывали стерильным фосфатно-солевым буфером с добавлением 5% пенициллина/стрептомицина и подвергали механическому измельчению. Полученную тканевую массу культивировали в шестилуночных культуральных планшетах (Wuxi NEST Biotechnology. Ltd., Китай) с добавлением 3 мл среды ImmunoCult™-XF (StemCell Technologies, Канада) в течение 24 ч в условиях CO₂-инкубатора. Спустя сутки осуществляли сбор плацентарной кондиционированной среды (ПКС). ПКС, содержащая широкий спектр плацентарных биологически активных молекул, включая цитокины, хемокины, факторы роста, плацентарные белки, внеклеточные везикулы и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP), использовали в качестве интегральной экспериментальной модели плацентарного секретомата, отражающей комплексное воздействие плацентарных факторов на клетки иммунной системы матери.

Выделение CD14⁺-моноцитов и CD4⁺-Т-клеток периферической крови

Забор цельной периферической крови производили на следующие сутки после родоразрешения в пробирки с антикоагулянтом K3EDTA (Greiner Bio One, Австрия).

Выделение клеток CD14⁺ и CD4⁺ из фракции мононуклеарных клеток периферической крови (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) осуществляли методом магнитной сепарации (позитивная селекция) с использованием наборов Human CD14⁺ Cell Separation Kit и Human CD4⁺ Cell Separation Kit (RWD Life Science, Китай) в соответствии с инструкциями производителя. Чистоту полученных популяций контролировали с помощью лазерной проточной цитометрии по экспрессии типичных молекул и отсутствию линейных маркеров других групп клеток. В работе использовали популяции с чистотой не менее 95%.

Условия ко-культивирования клеток

В первой серии экспериментов в обеих группах осуществляли культивирование выделенных CD14⁺-моноцитов (2×10^5 клеток) совместно с CD4⁺-Т-клетками (2×10^5 клеток) в соотношении 1 : 1 в 24-луночных культуральных планшетах (Wuxi NEST Biotechnology. Ltd., Китай) с добавлением 1 мл среды RPMI-1640 («ПанЭко», Россия), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) (Biowest, Франция).

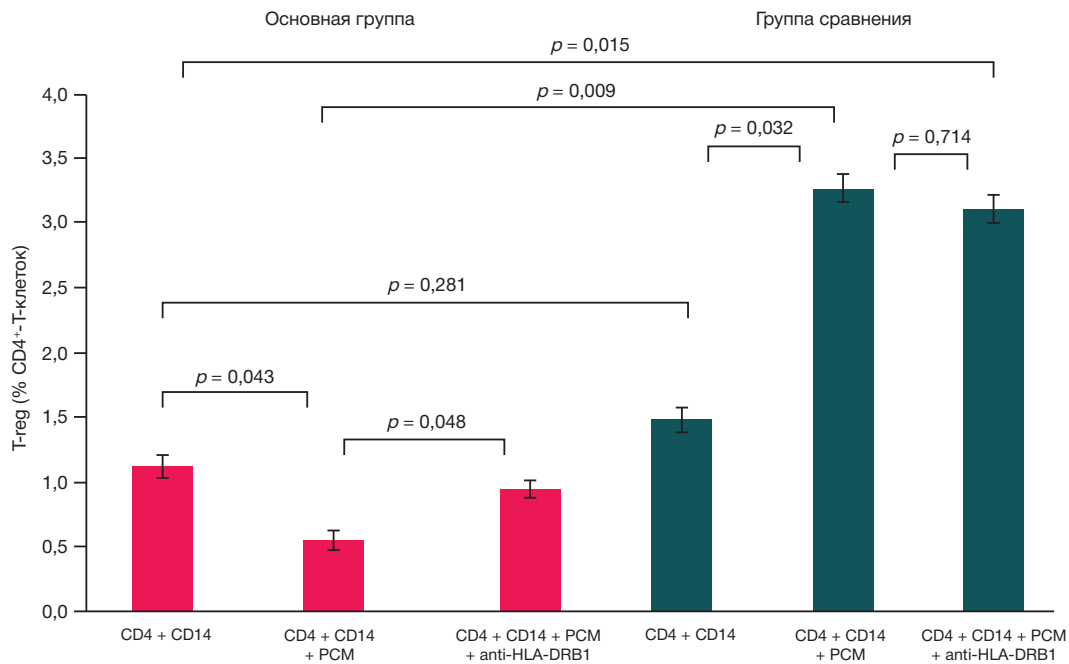


Рис. 2. Доля CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-Treg-клеток среди CD4⁺-Т-лимфоцитов при различных условиях ко-культуры в основной группе и группе сравнения. Данные представлены в виде Me (Q₁-Q₃). Для сравнения независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для связанных выборок при внутригрупповом сравнении применяли критерий Уилкоксона

Для воспроизведения условий активации Т-лимфоцитов *in vitro* использовали частицы ImmunoCult™ Human CD3/CD28 T Cell Activator (StemCell Technologies, Канада) в концентрации 25 мкл/мл, обеспечивающие передачу сигналов через TCR-комплекс и костимулирующий рецептор CD28, необходимые для полноценной активации и функционального ответа Т-клеток. Ко-культивирование осуществляли в течение 3 суток в условиях CO₂-инкубатора.

Во второй серии экспериментов для стимуляции МНС II-зависимой активации CD4⁺-Т-клеток в систему совместного культивирования добавляли 100 мкл ПКС, полученных от тех же пациенток.

В третьей серии экспериментов с целью блокирования МНС II/HLA-DR-зависимой презентации антигена в контрольной серии экспериментов моноциты CD14⁺, полученные от пациенток основной группы, предварительно инкубировали с очищенными моноклональными антителами к HLA-DR человека (клон L243; Thermo Fisher Scientific, США) в концентрации 10 мкг/мл в течение 60 мин перед совместным культивированием с аутологичными Т-клетками CD4⁺. Антитела присутствовали в культуре на протяжении всего периода стимуляции. В случае контрольных экспериментов в группе сравнения в качестве изотипического контроля использовали Mouse IgG2a (GeneTex, США) в той же концентрации. Изотипический контроль использовали для исключения неспецифического влияния иммуноглобулинов на функциональную активность клеток.

Проточная цитометрия

Для идентификации субпопуляции Treg-клеток использовали следующие моноклональные антитела: APC anti-human CD4 (клон RPA-T4), PE anti-human CD25 (клон BC96) и FITC anti-human FoxP3 (клон 206D). Окрашивание мембранных белков проводили в течение 30 мин при температуре 4 °C. Окрашивание внутриклеточных белков выполняли в течение 60 мин при 4 °C после обработки коммерческими реагентами для фиксации и пермеабиллизации True-Nuclear™

Transcription Factor Buffer Set (Biolegend, США). Все измерения методом проточной цитометрии выполняли на приборе BD FACSCalibur (BD Biosciences, США).

Иммуноферментный анализ

Определение уровня продукции цитокинов осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа. Концентрации IL17, IFN-γ, TNFα, IL10 и IL4 в средах количественно определяли с помощью соответствующих коммерческих тест-систем согласно инструкциям производителя («Вектор-Бест», РФ).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводили с использованием программной среды R (версия 4.1.3). Предварительно оценивали распределение количественных переменных с помощью критерия Шапиро-Уилка и визуального анализа. Учитывая малый объем выборки и отклонения от нормального распределения, количественные данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q₁-Q₃). Для сравнения независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для анализа различий между условиями культивирования внутри одной группы (парные наблюдения) применяли критерий Уилкоксона для связанных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка содержания CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-Treg-клеток

Результаты анализа содержания CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-Treg-клеток в различных условиях ко-культуры представлены на рис. 2.

Прямое совместное культивирование CD14⁺-моноцитов с CD4⁺-Т-клетками не продемонстрировало статистически значимых различий по характеру Т-клеточного ответа

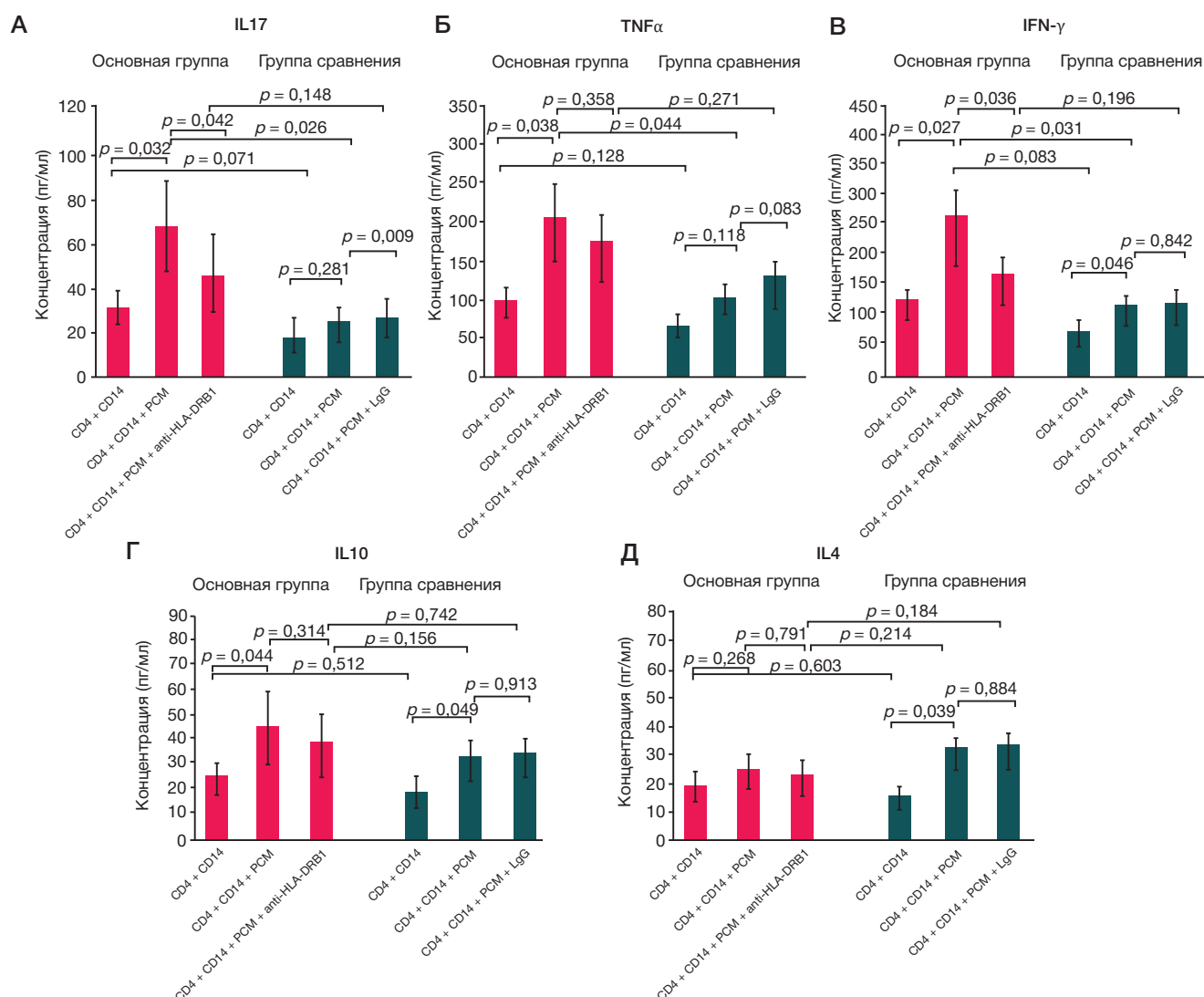


Рис. 3. Цитокиновый профиль супернатанта при различных условиях ко-культуры. Представлены уровни IL17 (А), TNFα (Б), IFN-γ (В), IL10 (Г) и IL4 (Д) в основной группе и группе сравнения. Данные представлены в виде Ме (Q₁–Q₃). Для сравнения независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, для связанных выборок при внутригрупповом сравнении применяли критерий Уилкоксона

в исследуемых группах. Доля Treg-клеток от популяции CD4⁺-Т-клеток в основной группе составила 1,12%, в группе сравнения — 1,49% ($p = 0,281$). После добавления ПКС относительное количество Treg-клеток в основной группе снизилось до 0,53% ($p = 0,043$), а в группе сравнения, напротив, статистически значимо увеличилось до 3,26% ($p = 0,032$). Эти данные свидетельствуют о разнонаправленной модуляции Т-клеточного ответа плацентарными факторами при ПЭ и при ФБ ($p = 0,009$). Добавление в систему совместного культивирования anti-HLA-DRB1 антител в основной группе изменяло распределение клеток по CD25/Foxp3 и приводило к статистически значимому увеличению доли Treg-клеток по сравнению с условием CD14⁺+CD4⁺+ПКС ($p = 0,048$). Внесение изотипического контроля в ко-культуру в группе сравнения сопровождалось снижением относительного количества Treg-клеток, однако не достигающим статистической значимости ($p = 0,714$).

Изучение особенностей цитокинового профиля

На рис. 3 представлены результаты оценки про- и противовоспалительных цитокинов в различных условиях ко-культуры.

Совместное культивирование CD14⁺-моноцитов и CD4⁺-Т-клеток в основной группе характеризовалось тенденцией к увеличению уровня провоспалительных цитокинов IL17 ($p = 0,071$), TNFα ($p = 0,128$), IFN-γ ($p = 0,083$) и снижению концентрации противовоспалительных — IL10 ($p = 0,512$) и IL4 ($p = 0,603$) по сравнению с аналогичным экспериментом в группе сравнения. Добавление в основную группу ПКС к ко-культуре иммуноцитов привело к статистически значимому повышению концентрации IL17 ($p = 0,032$), TNFα ($p = 0,038$), IFN-γ ($p = 0,027$) на фоне снижения IL10 ($p = 0,044$), что может отражать смещение иммунологических реакций в сторону провоспалительного фенотипа при ПЭ. Напротив, в условиях эксперимента CD14⁺+CD4⁺+ПКС в группе сравнения отмечалось статистически значимое повышение концентрации иммунорегуляторных молекул IL10 ($p = 0,049$), IL4 ($p = 0,039$) с одновременным снижением воспалительного цитокина IFN-γ ($p = 0,046$). Обращают на себя внимание выраженные межгрупповые различия в отношении всех изучаемых цитокинов при добавлении плацентарных факторов, что в совокупности с разнонаправленностью изменений указывает на ключевое значение в модуляции иммунного ответа при беременности. Блокирование HLA-DRB1*01:01 в основной группе приводило к статистически значимому снижению уровней

IL17 и IFN- γ , что указывает на МНС II-зависимый механизм их продукции. В то же время добавление контрольного IgG в группу сравнения оказывало влияние на цитокиновый профиль по сравнению с условием CD4⁺CD14⁺ПКС.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день множество биомедицинских исследований сфокусированы на роли молекул HLA класса II в репродуктивной иммунологии. Описано множество примеров ассоциации носительства аллелей локуса HLA-DRB1, кодирующих определенную аминокислотную последовательность — «shared epitope» с репродуктивными нарушениями и акушерскими патологиями, включая ПЭ [12–22]. Молекулярные механизмы этих ассоциаций остаются недостаточно изученными. Современные представления о механизмах антигенпрезентации позволяют выдвинуть гипотезу о HLA-опосредованной природе ПЭ. Генетические вариации комплекса HLA и связанных с ним рецепторных систем могут влиять на эффективность распознавания и презентации фетальных антигенных комплексов, что способствует дисрегуляции Т-клеточного иммунного ответа. Следует отметить, что, как и при многих других патологических состояниях, потенциальный целевой антиген при развитии ПЭ до настоящего времени не идентифицирован. Кроме того, как обсуждалось ранее, МНС II-зависимая антигенпрезентация может быть не единственной механистической основой ассоциации молекул HLA с иммунной дисрегуляцией при данном осложнении беременности [24].

Чтобы определить вклад материнских иммуногенетических факторов в развитие осложнений беременности, мы провели серию экспериментов по изучению влияния аллеля HLA-DRB1*01:01, экспрессирующегося на поверхности антигенпрезентирующих клеток, на дисбаланс иммунорегуляторной оси Th1/Th2/Th17/Treg при ПЭ и ФБ.

Принимая во внимание ключевую роль моноцитов в регуляции провоспалительных и противовоспалительных процессов, в своем исследовании мы сосредоточились на этих клетках. В исследовании использовали CD14⁺ моноциты, полученные от пациенток с преэклампсией и физиологической беременностью. Экспрессируемые на поверхности моноцитов молекулы HLA-DRB1 различались между собой лишь тремя аминокислотными остатками в третьей гипервариабельной области (TAHR) цепи DR β .

При совместном культивировании CD14⁺-моноцитов (экспрессирующих мотив SE 70-QKRAA-74 в TAHR цепи DR β) и CD4⁺-Т-клеток, полученных от пациенток с ПЭ, последние демонстрировали тенденцию к формированию провоспалительного иммунного ответа. В то же время в аналогичных экспериментах с CD14⁺-моноцитами, полученными от женщин группы сравнения (экспрессирующих последовательность 70-DEKAA-74), CD4⁺-Т-клетки проявляли преимущественно иммунорегуляторный потенциал. Следует учитывать, что особенность дизайна настоящего исследования не позволяет определить приоритетность значения аллеля HLA-DRB1*01:01 в развитии иммунологических изменений при ПЭ. В этой связи наблюдаемые эффекты могут отражать как влияние HLA-генотипа, так и особенности иммунной регуляции, обусловленные ПЭ. Указанное обстоятельство определяет необходимость проведения дальнейших исследований с включением дополнительных групп сравнения для более точной интерпретации полученных данных. Ряд авторов указывает

на активированное состояние моноцитов у пациенток с ПЭ по сравнению с моноцитами, полученными у женщин с ФБ [25, 26]. Результаты одного из экспериментальных исследований демонстрируют, что дендритные клетки, полученные из моноцитов периферической крови женщин с ПЭ обладают повышенной способностью индуцировать дифференцировку CD4⁺-Т-клеток в направлении Th1 и Th17, в том числе за счет усиленной экспрессии ко-стимуляторных молекул и повышенной секреции IL23 [27].

С целью изучения функциональной значимости HLA-опосредованной презентации плацентарных антигенов в формирование иммунного ответа при беременности в следующей серии экспериментов осуществляли ко-культивирование моноцитов с CD4⁺-Т-клетками в присутствии плацентарных факторов. Следует учитывать, что используемая в настоящем исследовании ПКС представляет собой сложный биологический субстрат, включающий широкий спектр факторов, в том числе, провоспалительные цитокины, антиангиогенные молекулы, внеклеточные везикулы и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP), а также специфические фетоплацентарные белки. Стоит отметить, что именно нарушение плацентарного метаболизма рассматривается рядом исследователей как ключевой компонент патогенеза ПЭ. Доказано центральное значение ангиогенных факторов, включая растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 (sFlt-1), плацентарный фактор роста (PlGF) и растворимый эндоглин (sEng), дисбаланс которых способствует формированию эндотелиальной дисфункции и системного воспалительного ответа [12]. Особого внимания заслуживают данные о фетоплацентарных белках, нарушение продукции которых при ПЭ может способствовать развитию иммунной дисрегуляции и формированию провоспалительного микроокружения на материнско-фетальном интерфейсе. Установлено, что снижение продукции хорионического гонадотропина человека (hCG) ассоциировано с уменьшением содержания маточных и периферических Treg-клеток, а также нарушением регуляции популяции маточных естественных киллеров (uNK-клеток) [13, 14]. К числу важных иммунорегуляторных факторов относятся также белки гликоделин А и α -фетопротеин. Показано, что гликоделин А ингибирует пролиферацию и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и модулирует функции дендритных клеток [15, 16], тогда как α -фетопротеин способен регулировать активность лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, внося вклад в поддержание иммунного гомеостаза в системе «мать–плод» [17, 18].

В связи с этим наблюдаемые эффекты ПКС на Т-клеточный ответ, вероятно, обусловлены совокупным действием различных компонентов, способных оказывать влияние как на антигенпрезентирующие клетки, так и непосредственно на Т-лимфоциты. В случае ПЭ совместное культивирование иммунных клеток в ПКС еще больше усиливало смещение иммунного ответа в сторону провоспалительного иммунного ответа, что подтверждалось статистически значимым увеличением концентрации цитокинов TNF α , IFN- γ и IL17. Напротив, число Treg-клеток, а также концентрация иммунорегуляторного IL10 достоверно снизились по сравнению с аналогичным экспериментом без ПКС. Согласно современным представлениям, плацентарные факторы играют ключевую роль в регуляции иммунной микросреды в период гестации. При ПЭ, в условиях плацентарной ишемии, активируются молекулярные сигнальные пути, инициирующие

массивное высвобождение молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMP), внеклеточных везикул и антиангиогенных факторов, которые в свою очередь способствуют активации компонентов врожденного иммунитета матери и каскадному усилению воспаления [2]. Продemonстрировано, что микрочастицы мембран синцитиотрофобласта (syncytiotrophoblast membrane microparticles, STBM), выделенные *in vitro* из плацент пациенток с ПЭ, индуцируют активацию моноцитов, повышая экспрессию CD54 и стимулируя продукцию провоспалительных IL6 и IL8. Указанные данные свидетельствуют о потенциальной роли плацентарных микрочастиц в формировании системного воспалительного ответа у матери при ПЭ [28].

Проводимое в рамках текущей экспериментальной работы ко-культивирование иммуноцитов с ПКС, выделенных от пациенток группы сравнения, напротив, сопровождалось увеличением числа Treg-клеток, повышением уровня IL4 и IL10 на фоне статистически значимого уменьшения IFN- γ по сравнению с аналогичным экспериментом в основной группе. Полученные результаты указывают на снижение соотношений Th1/Th2 и Th17/Treg, ассоциированное с формированием толерогенной иммунной микросреды, которая играет ключевую роль в поддержании физиологического течения беременности [29]. С учетом статистически значимых внутригрупповых различий в экспериментах с добавлением ПКС и без него, очевидным становится важный вклад плацентарных факторов. В одной из работ были получены сопоставимые с нашими результаты о том, что экзосомы, выделенные из плаценты в I триместре беременности (pEXO), индуцируют «перепрограммирование» иммунного ответа на системном уровне путем модуляции фенотипа/функций моноцитов и Т-клеток. Согласно данным авторов, pEXO способствовали индукции M2-подобной поляризации макрофагов с повышенной экспрессией CD163, CD206, CD209, IL10 и IDO-1 и сниженным секреторным потенциалом в отношении провоспалительных цитокинов IFN- γ и TNF α . Кроме того, в условиях ко-культуры моноциты, предварительно экспонированные pEXO, индуцировали двукратное увеличение частоты CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-Treg, что свидетельствует о функциональной роли pEXO-опосредованного перепрограммирования моноцитов в регуляции Т-клеточного ответа и поддержании толерогенной иммунной микросреды при физиологической беременности. Вероятным механизмом данного эффекта может быть повышение экспрессии PD-L1 на поверхности моноцитов, однако для подтверждения причинной роли такого пути в индукции Treg необходимы дополнительные экспериментальные подтверждения [30].

Блокировка HLA-DRB1*01:01 при ПЭ в нашем эксперименте сопровождалась статистически значимым снижением концентрации IL17 и IFN- γ по сравнению с аналогичным экспериментом без добавления блокирующего антитела. Полученные данные указывают на возможную роль материнских иммуногенетических факторов, включая носительство аллеля HLA-DRB1*01:01, относящегося к группе аллелей «shared еpitope», в регуляции иммунного взаимодействия на материнско-фетальном интерфейсе. Выявленное снижение уровней IL17 и IFN- γ можно рассматривать как косвенный признак изменения антиген-презентирующей функции клеток врожденного иммунитета, в том числе MHC II/HLA-DR-зависимой активации CD4⁺ Т-клеток [31]. При интерпретации результатов, полученных

при блокировании HLA-DR, следует учитывать, что используемые моноклональные антитела направлены против молекул HLA-DR в целом и не обладают аллель-специфичностью. В связи с этим наблюдаемые изменения цитокинового профиля, вероятно, отражают вклад MHC II-зависимой антигенпрезентации в регуляцию Т-клеточного ответа. Вместе с тем полученные данные не позволяют однозначно отнести выявленные эффекты исключительно к влиянию аллеля HLA-DRB1*01:01, что требует дальнейших исследований для уточнения его специфической роли. В отличие от цитокинов, связанных преимущественно с MHC II-зависимой активацией CD4⁺-Т-клеток, относительное сохранение повышенного уровня TNF α может быть обусловлено прямой активацией моноцитов плацентарными факторами, а также дополнительной Fc γ R-опосредованной стимуляцией моноцитов иммунными комплексами [32].

В группе сравнения добавление анти-IgG в культуральную среду не приводило к статистически значимым изменениям изучаемых параметров по сравнению с условиями без внесения изотипического контроля. Однако отмеченная тенденция к повышению концентрации TNF α может указывать на возможную неспецифическую активацию моноцитов, обусловленную взаимодействием Fc-фрагментов антител с Fc γ -рецепторами на их поверхности.

Таким образом, серия проведенных экспериментов демонстрирует потенциальную значимость HLA-зависимых механизмов антигенпрезентации в регуляции иммунного ответа при ПЭ и подчеркивает ключевую роль плацентарных факторов в модуляции иммунной микросреды на материнско-фетальном интерфейсе. Вместе с тем результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью ввиду небольшого объема выборки.

Ограничения исследования

Ограничения настоящего исследования обусловлены особенностями его дизайна. Изначально исследование было сфокусировано на изучении иммунорегуляторных эффектов аллеля HLA-DRB1*01:01, ранее идентифицированного в качестве генетического фактора, ассоциированного с повышенным риском развития ПЭ. В то же время отсутствие группы пациенток с ПЭ без носительства аллеля HLA-DRB1*01:01 не позволяет в полной мере разграничить влияние генетической предрасположенности и плацентарных факторов на наблюдаемые изменения иммунного ответа.

Кроме того, в текущем исследовании использовали стандартную модель поликлональной активации Т-клеток посредством CD3/CD28-стимуляции, которая позволила оценить влияние ПКС на функциональный ответ активированных иммунокомпетентных клеток. Между тем в рамках исследования остается открытым вопрос о возможности прямой активации Т-клеток компонентами плацентарного секрета. Указанные ограничения определяют необходимость дальнейших исследований для подтверждения полученных данных.

ВЫВОДЫ

Настоящее исследование демонстрирует принципиально новую роль плацентарных факторов как активных модуляторов Т-клеточного иммунного ответа, способных

задавать направления поляризации CD4⁺-Т-клеток в процессе гестации. Показано, что при ПЭ плацентарная кондиционированная среда индуцирует выраженное смещение иммунного ответа в сторону провоспалительного фенотипа, сопровождающееся снижением доли Трег-клеток и увеличением продукции провоспалительных цитокинов, тогда как при физиологической беременности те же факторы, напротив, формируют толерогенную иммунную среду, ассоциированную с повышением уровня иммунорегуляторных молекул. Установлен вклад HLA-DR-зависимых механизмов в регуляции иммунного ответа при ПЭ, ассоциированной с носительством аллеля HLA-DRB1*01:01. Выявлено, что блокирование HLA-DR-зависимых взаимодействий сопровождается снижением продукции IFN- γ и IL17, что свидетельствует об участии механизмов МНС II-опосредованной активации

CD4⁺-Т-клеток в поддержании провоспалительного иммунного ответа при ПЭ. Можно предположить, что вариабельность молекул HLA класса II, включая аллели группы «shared epitope», может вносить вклад в регуляцию иммунного ответа на материнско-фетальном интерфейсе и определять особенности взаимодействия между плацентарным микроокружением и иммунной системой матери. Полученные результаты формируют новую концептуальную модель, в рамках которой ПЭ можно рассматривать как состояние, при котором плацентарные факторы, взаимодействуя с иммуногенетически детерминированными характеристиками беременной женщины, способны смещать иммунный гомеостаз в сторону провоспалительного фенотипа. Между тем необходимы дальнейшие исследования для подтверждения и расширения полученных данных.

Литература

- Karrar SA, Martingano DJ, Hong PL. Preeclampsia. [Updated 2024 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. 2024 Feb (cited 2025 Apr 12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611/>
- Qin Z, Long Y. Immunological dysregulation in preeclampsia: Pathogenesis and clinical implications. *Int Immunopharmacol*. 2025; 163: 115314.
- Lu HQ, Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia. *Scand J Immunol*. 2019; 90 (5): e12756.
- Than NG, Hahn S, Rossi SW, Szekeres-Bartho J. Editorial: Fetal-Maternal Immune Interactions in Pregnancy. *Front Immunol*. 2019; 10: 2729.
- Peng X, Chinwe Oluchi-Amakal, Kwak-Kim J, Yang X. A comprehensive review of the roles of T-cell immunity in preeclampsia. *Front Immunol*. 2025; 16: 1476123.
- Romao-Veiga M, Ribeiro VR, Matias ML, Nunes PR, Romagnoli GG, Peracoli JC, et al. DAMPs are able to skew CD4⁺ T cell subsets and increase the inflammatory profile in pregnant women with preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2022; 149: 103470.
- Мусаходжаева Д. А., Рустамова Н. Б., Садыкова Х. З. Нарушение цитокинового баланса у беременных женщин с преэклампсией. *Российский иммунологический журнал*. 2024; 27 (4): 859–64.
- Eghbal-Fard S, Yousefi M, Heydarlou H, Ahmadi M, Taghavi S, Movasaghpour A, et al. The imbalance of Th17/Treg axis involved in the pathogenesis of preeclampsia. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (4): 5106–16.
- Vargas-Rojas MI, Solleiro-Villavicencio H, Soto-Vega E. Th1, Th2, Th17 and Treg levels in umbilical cord blood in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29 (10): 1642–5.
- Kwiatek M, Kwaśniewski W, Gęca T, Grywalska E, Rahnama-Hezavah M, Mertowski S, et al. Dysregulation of Treg/Th17 Balance and Intracellular Expression of IL21 and IL22 in the Pathogenesis of Gestational Hypertension. *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14 (20): 7288.
- Deer E, Herroek O, Campbell N, Cornelius D, Fitzgerald S, Amaral LM, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. *Nat Rev Nephrol*. 2023; 19: 257–70.
- Papapanagiotou A, Daskalaki MA, Gargalionis AN, Margoni A, Domali A, Daskalakis G, et al. The Role of Angiogenetic Factors in Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2025; 26 (21): 10431.
- Schumacher A, Brachwitz N, Sohr S, Engeland K, Langwisch S, Dolaptchieva M, et al. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *Journal of Immunology*. 2009; 182 (9): 5488–97.
- Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5: 196.
- Seppälä M, Taylor RN, Koistinen H, Koistinen R, Milgrom E. Glycodelin: a major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. *Endocrine Reviews*. 2009; 30 (7): 784–813.
- Lee CL, Lam KK, Koistinen H, Seppälä M, Kurpisz M, Fernandez N, et al. Glycodelin-A as a paracrine regulator in early pregnancy. *Human Reproduction Update*. 2016; 22 (5): 635–50.
- Munson PV, Adamik J, Butterfield LH. Immunomodulatory impact of α -fetoprotein. *Trends Immunol*. 2022; 43 (6): 438–48.
- Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18 (5): 325–39.
- Aimagambetova G, Kapasheva A, Bahia W, Atageldiyeva K, Almawi WY. Maternal HLA class II alleles and haplotypes associated with altered risk of recurrent pregnancy loss: A case-control study. *Am J Reprod Immunol*. 2024; 91 (2): e13817.
- Болдырева М. Н., Хайтов Р. М., Барцева О. Б., Гузов И. И., Барков И. Ю., и др. Исследование роли HLA-DRB1-генов при невынашивании беременности неясного генеза. *Иммунология*. 2004; 1: 4–8.
- Гордеева Л. А., Шабалдин А. В., Глушков А. Н., Глушкова О. А., Макаренко О. С., Симонова Т. А., и др. Ассоциация HLA-DRB1* с репродуктивной патологией у женщин. *Медицинская иммунология*. 2007; 9 (6): 643–8.
- Takakuwa K, Honda K, Ishii K, Hataya I, Yasuda M, Tanaka K. Studies on the HLA-DRB1 genotypes in Japanese women with severe pre-eclampsia positive and negative for anticardiolipin antibody using a PCR-RFLP method. *Human Reproduction*. 1999; 14 (12): 2980–6.
- Krasnyi AA, Sorokina LE, Argentova-Stevens AM, Kokoeva DN, Alekseev AM, et al. Antibody-Dependent Cytotoxicity of Monocytes in Preeclampsia Is Associated with Soluble Forms of HLA. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26 (23): 11638.
- Aisagbonhi O, Morris GP. Human Leukocyte Antigens in Pregnancy and Preeclampsia. *Front Genet*. 2022; 13: 884275.
- Medeiros LT, Peracoli JC, Romao M, Banwart-Castro CF, Golim MA, Borges VT, et al. M1 Monocyte subpopulation is associated with pro-inflammatory cytokine production in pregnant women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2012; 2 (3): 276–7.
- Veenstra van Nieuwenhoven AL, Heineman MJ, Faas MM. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2003; 9: 347–57.
- Wang J, Tao YM, Cheng XY, Zhu TF, Chen ZF, Yao H, et al. Dendritic cells derived from preeclampsia patients influence Th1/Th17 cell differentiation in vitro. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7 (12): 5303–9.
- Joerges-Messerli MS, Hoesli IM, Rusterholz C, Lapaire O. Stimulation of monocytes by placental microparticles involves toll-like receptors and nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells. *Front Immunol*. 2014; 5: 173.
- La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance

- toward the fetus. *Immunol Lett.* 2014; 162: 41–48.
30. Bai K, Lee CL, Liu X, Li J, Cao D, Zhang L, et al. Human placental exosomes induce maternal systemic immune tolerance by reprogramming circulating monocytes. *J Nanobiotechnology.* 2022; 20 (1): 86.
 31. Carlé C, Degboe Y, Ruysen-Witrand A, Arleevskaya MI, Clavel C, Renaudineau Y. Characteristics of the (Auto)Reactive T Cells in Rheumatoid Arthritis According to the Immune Epitope Database. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24 (5): 4296.
 32. Hoepel W, Newling M, Vogelpoel LTC, Sritharan L, Hansen IS, Kapsenberg ML, et al. FcγR-TLR Cross-Talk Enhances TNF Production by Human Monocyte-Derived DCs via IRF5-Dependent Gene Transcription and Glycolytic Reprogramming. *Front Immunol.* 2019; 10: 739.
- ## References
1. Karrar SA, Martingano DJ, Hong PL. Preeclampsia. [Updated 2024 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. 2024 Feb (cited 2025 Apr 12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611/>
 2. Qin Z, Long Y. Immunological dysregulation in preeclampsia: Pathogenesis and clinical implications. *Int Immunopharmacol.* 2025; 163: 115314.
 3. Lu HQ, Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia. *Scand J Immunol.* 2019; 90 (5): e12756.
 4. Than NG, Hahn S, Rossi SW, Szekeres-Bartho J. Editorial: Fetal-Maternal Immune Interactions in Pregnancy. *Front Immunol.* 2019; 10: 2729.
 5. Peng X, Chinwe Oluchi-Amaka I, Kwak-Kim J, Yang X. A comprehensive review of the roles of T-cell immunity in preeclampsia. *Front Immunol.* 2025; 16: 1476123.
 6. Romao-Veiga M, Ribeiro VR, Matias ML, Nunes PR, Romagnoli GG, Peracoli JC, et al. DAMPs are able to skew CD4+ T cell subsets and increase the inflammatory profile in pregnant women with preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2022; 149: 103470.
 7. Musakhodzhaeva DA, Rustamova NB, Sadykova HZ. Narushenie citokinovogo balansa u beremennyh zhenshchin s preeklampsiej. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal.* 2024; 27 (4): 859–64. Russian.
 8. Eghbal-Fard S, Yousefi M, Heydarlou H, Ahmadi M, Taghavi S, Movasaghpour A, et al. The imbalance of Th17/Treg axis involved in the pathogenesis of preeclampsia. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (4): 5106–16.
 9. Vargas-Rojas MI, Solleiro-Villavicencio H, Soto-Vega E. Th1, Th2, Th17 and Treg levels in umbilical cord blood in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29 (10): 1642–5.
 10. Kwiatek M, Kwaśniewski W, Gęca T, Grywalska E, Rahnama-Hezavah M, Mertowski S, et al. Dysregulation of Treg/Th17 Balance and Intracellular Expression of IL21 and IL22 in the Pathogenesis of Gestational Hypertension. *Journal of Clinical Medicine.* 2025; 14 (20): 7288.
 11. Deer E, Herrock O, Campbell N, Cornelius D, Fitzgerald S, Amaral LM, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. *Nat Rev Nephrol.* 2023; 19: 257–70.
 12. Papapanagiotou A, Daskalaki MA, Gargalionis AN, Margoni A, Domali A, Daskalakis G, et al. The Role of Angiogenic Factors in Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2025; 26 (21): 10431.
 13. Schumacher A, Brachwitz N, Sohr S, Engeland K, Langwisch S, Dolaptchieva M, et al. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *Journal of Immunology.* 2009; 182 (9): 5488–97.
 14. Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. *Frontiers in Immunology.* 2014; 5: 196.
 15. Seppälä M, Taylor RN, Koistinen H, Koistinen R, Milgrom E. Glycodelin: a major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. *Endocrine Reviews.* 2009; 30 (7): 784–813.
 16. Lee CL, Lam KK, Koistinen H, Seppälä M, Kurpisz M, Fernandez N, et al. Glycodelin-A as a paracrine regulator in early pregnancy. *Human Reproduction Update.* 2016; 22 (5): 635–50.
 17. Munson PV, Adamik J, Butterfield LH. Immunomodulatory impact of α-fetoprotein. *Trends Immunol.* 2022; 43 (6): 438–48.
 18. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18 (5): 325–39.
 19. Aimagambetova G, Kapasheva A, Bahia W, Atageldiyeva K, Almawi WY. Maternal HLA class II alleles and haplotypes associated with altered risk of recurrent pregnancy loss: A case-control study. *Am J Reprod Immunol.* 2024; 91 (2): e13817.
 20. Boldyreva MN, Haitov RM, Barceva OB, Guzov II, Barkov IYu, i dr. Issledovanie roli HLA-DRB1-genov pri nevyvashivani beremennosti neyasnogo geneza. *Immunologiya.* 2004; 1: 4–8. Russian.
 21. Gordeeva LA, SHabaldin AV, Glushkov AN, Glushkova OA, Makarchenko OS, Simonova TA, i dr. Associaciya HLA-DRB1* s reproduktivnoj patologiej u zhenshchin. *Medicinskaya immunologiya.* 2007; 9 (6): 643–8. Russian.
 22. Takakuwa K, Honda K, Ishii K, Hataya I, Yasuda M, Tanaka K. Studies on the HLA-DRB1 genotypes in Japanese women with severe pre-eclampsia positive and negative for anticardiolipin antibody using a PCR-RFLP method. *Human Reproduction.* 1999; 14 (12): 2980–6.
 23. Krasnyi AM, Sorokina LE, Argentova-Stevens AM, Kokoeva DN, Alekseev AA, et al. Antibody-Dependent Cytotoxicity of Monocytes in Preeclampsia Is Associated with Soluble Forms of HLA. *International Journal of Molecular Sciences.* 2025; 26 (23): 11638.
 24. Aisagbonhi O, Morris GP. Human Leukocyte Antigens in Pregnancy and Preeclampsia. *Front Genet.* 2022; 13: 884275.
 25. Medeiros LT, Peracoli JC, Romao M, Bannwart-Castro CF, Golim MA, Borges VT, et al. M1 Monocyte subpopulation is associated with pro-inflammatory cytokine production in pregnant women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012; 2 (3): 276–7.
 26. Veenstra van Nieuwenhoven AL, Heineman MJ, Faas MM. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003; 9: 347–57.
 27. Wang J, Tao YM, Cheng XY, Zhu TF, Chen ZF, Yao H, et al. Dendritic cells derived from preeclampsia patients influence Th1/Th17 cell differentiation in vitro. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7 (12): 5303–9.
 28. Joerger-Messerli MS, Hoesli IM, Rusterholz C, Lapaire O. Stimulation of monocytes by placental microparticles involves toll-like receptors and nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells. *Front Immunol.* 2014; 5: 173.
 29. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett.* 2014; 162: 41–48.
 30. Bai K, Lee CL, Liu X, Li J, Cao D, Zhang L, et al. Human placental exosomes induce maternal systemic immune tolerance by reprogramming circulating monocytes. *J Nanobiotechnology.* 2022; 20 (1): 86.
 31. Carlé C, Degboe Y, Ruysen-Witrand A, Arleevskaya MI, Clavel C, Renaudineau Y. Characteristics of the (Auto)Reactive T Cells in Rheumatoid Arthritis According to the Immune Epitope Database. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24 (5): 4296.
 32. Hoepel W, Newling M, Vogelpoel LTC, Sritharan L, Hansen IS, Kapsenberg ML, et al. FcγR-TLR Cross-Talk Enhances TNF Production by Human Monocyte-Derived DCs via IRF5-Dependent Gene Transcription and Glycolytic Reprogramming. *Front Immunol.* 2019; 10: 739.