

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.98>

## ВЛИЯНИЕ АНТИГЕНОВ ПЛОДА И ПЛАЦЕНТЫ НА СОСТОЯНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ САМОК БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ КРЫС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Научная статья

Лис Р.Е.<sup>1,\*</sup>, Аладьева Т.Л.<sup>2</sup>, Литвинюк М.М.<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

\* Корреспондирующий автор (r.lis[at]mail.ru)

### Аннотация

Согласно современным представлениям, чтобы избежать иммунологического распознавания и отторжения тканей, полученных от плода, иммунной системой матери, при беременности у человека задействуются три основных механизма:

- а) анатомическое разделение тканей матери и плода через плаценту;
- б) изменение экспрессии молекул человеческих лейкоцитарных антигенов в плаценте;
- в) подавление клеточного иммунитета матери.

Одним из доказательств ведущей роли плацентарного барьера в разобщении иммунной системы матери и антигенов плода может выступать ответ иммунной системы матери во время беременности на появление антигенов плода и антигенов плаценты в организме матери. Морфологическим субстратом, отражающим функциональное состояние иммунной системы, является клеточный состав периферических иммунокомпетентных органов, одним из которых выступает селезенка. Изменение клеточного состава в разных зонах селезенки может выступать в качестве индикатора состояния иммунной системы матери во время беременности.

В результате введения антигенов плода и плаценты в организм беременной самки белых крыс во второй половине беременности происходит изменение клеточного состава лимфатических фолликулов, но не периартериальных муфт, что свидетельствует об активации гуморального иммунитета матери, но не клеточного. При этом антигены плаценты вызывают менее выраженный иммунный ответ, чем антигены плода.

**Ключевые слова:** беременность, антигены плода, антигены плаценты, иммунитет матери.

## INFLUENCE OF FETAL AND PLACENTAL ANTIGENS ON THE SPLEEN OF FEMALE ALBINO MONGREL RATS DURING PREGNANCY

Research article

Lis R.Y.<sup>1,\*</sup>, Aladeva T.L.<sup>2</sup>, Litvinyuk M.M.<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Grodno State Medical University, Hrodna, Belarus

\* Corresponding author (r.lis[at]mail.ru)

### Abstract

According to current understanding, to avoid immunological recognition and rejection of fetal tissue by the maternal immune system, three main mechanisms are involved in human pregnancy:

- a) anatomical separation of maternal and fetal tissues through the placenta;
- b) altered expression of human leukocyte antigen molecules in the placenta;
- c) suppression of mother's cellular immunity.

One of the evidences of the leading role of the placental barrier in the separation of the maternal immune system and fetal antigens may be the response of the maternal immune system during pregnancy to the appearance of fetal and placental antigens in the mother's body. The morphological substrate reflecting the functional state of the immune system is the cellular composition of peripheral immunocompetent organs, one of which is the spleen. Changes in the cellular composition in different zones of the spleen can act as an indicator of the state of the maternal immune system during pregnancy.

The introduction of fetal and placental antigens into the body of pregnant female albino rats in the second half of pregnancy results in a change in the cellular composition of lymphatic follicles, but not periarterial couplings, indicating activation of maternal humoral immunity, but not cellular immunity. At the same time, placental antigens induce a less pronounced immune response than fetal antigens.

**Keywords:** pregnancy, fetal antigens, placental antigens, maternal immunity.

### Введение

Неблагоприятная демографическая ситуация во многих странах мира, в том числе и в Республике Беларусь, является вызовом для существования их в исторической перспективе. Одной из причин уменьшения рождаемости выступает невынашивание беременности. Следовательно, исследования, направленные на изучение причин невынашивания беременности, являются актуальными [1], [2].

Беременность является уникальным с точки зрения трансплантационной иммунологии феноменом «мирного сосуществования» материнского организма и полуаллогенного плода [3].

Успешная переносимость полуаллогенного плода матерью создает очевидный иммунологический парадокс. Беременность человека обычно считается природным аллотрансплантатом, но на самом деле трансплантатом скорее является плацента, а не плод. Согласно современным представлениям, чтобы избежать иммунологического

распознавания и отторжения тканей, полученных от плода, иммунной системой матери, при беременности у человека задействуются три основных механизма:

- а) анатомическое разделение тканей матери и плода через плаценту;
- б) изменение экспрессии молекул человеческих лейкоцитарных антигенов (human leucocyte antigen, HLA) в плаценте;
- в) подавление иммунитета, опосредованного материнскими клетками [4].

При этом, по нашему мнению, основным является первый механизм. Два остальных используются для сохранения целостности плацентарного барьера. То есть формируется толерантность, в первую очередь, к антигенам плаценты.

Одним из доказательств ведущей роли плацентарного барьера в разобщении иммунной системы матери и антигенов плода может выступать ответ иммунной системы матери во время беременности на появление антигенов плода и антигенов плаценты в организме матери.

Морфологическим субстратом, отражающим функциональное состояние иммунной системы, является клеточный состав периферических иммунокомпетентных органов, одним из которых выступает селезёнка. Изменение клеточного состава в разных зонах селезёнки может выступать в качестве индикатора состояния иммунной системы матери во время беременности.

Поэтому целью исследования явилось определение возможных изменений клеточного состава селезёнки при повышенном титре антигенов плода и плаценты в организме самок белых крыс во время беременности.

### Методы и принципы исследования

В эксперименте по изучению действия плодных и плацентарных антигенов и антител против них на состояние селезёнки беременной самки было использовано 29 беременных самок белых крыс на 20-й день беременности (ДБ). Масса самок составляла 200-250 граммов. Животные подопытных и интактной групп содержались в стандартных условиях вивария с соблюдением требований, изложенных в Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными. Все этапы исследования проводились с разрешения комиссии по биомедицинской этике учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Плодные и плацентарные антигены (АГ) были получены путем гомогенизации и суспендирования селезенки, печени, головного мозга плодов и плодных частей плацент на 15-й день беременности. АГ вводились из расчета 3 мг гомогената на кг массы животного однократно, внутривентриально (первым днем беременности считается день обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке). Были образованы четыре подопытных группы животных, которым вводились АГ плода и плаценты в вышеуказанной дозе, и одна интактная. Животные интактных групп никаким воздействиям не подвергались.

Беременных самок подопытных и интактной групп декапитировали на 20-й день беременности под эфирным наркозом. У беременных самок выделяли селезенку. Кусочки селезенки фиксировали в смеси Карнуа. Кусочки селезенки, зафиксированные в смеси Карнуа, заливали в парафин и готовили из них гистологические препараты, которые окрашивали гематоксилином-эозином [5].

На гистологических препаратах селезенки производили цитометрию в периартериальных муфтах, центрах размножения, мантии и маргинальной зоне фолликулов, красной пульпе с использованием компьютерного анализатора изображений BIOSCAN NT на площади 10000 мкм<sup>2</sup> (0,01 мм<sup>2</sup>) при увеличении объектива X 100. При этом учитывали количество малых и средних лимфоцитов, макрофагов, лимфобластов, плазмоцитов. Плазмоциты учитывались только в герминативных центрах.

Оценку достоверности изменения численных значений проводили с помощью методов непараметрической статистики. В описательной статистике для каждого численного показателя определяли значения медианы и интерквартильного диапазона. Сравнение групп по одному из признаков проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Различие между показателями считали статистически достоверными, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

### Основные результаты

При введении АГ селезенки плода у беременных животных достоверные различия в количестве клеток наблюдались в центре размножения и маргинальной зоне фолликулов. В центре размножения фолликула происходит достоверное увеличение количества лимфобластов на 38% по сравнению с интактными животными (Табл. 4); в маргинальной зоне наблюдается достоверное увеличение малых лимфоцитов на 57 % по сравнению с интактными животными (Табл. 1). В красной пульпе селезёнки, мантии лимфоидных фолликулов и периартериальных муфтах достоверных различий с интактными показателями в клеточном составе не наблюдается.

Таблица 1 - Количество малых лимфоцитов на 0,01 мм<sup>2</sup> площади среза селезёнки самок белых крыс подопытных и интактной групп на 20-й день беременности при введении им антигенов селезёнки, головного мозга, печени плода и антигенов плаценты

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.98.1>

	Антигены селезёнки, % к интактным	Антигены головного мозга, % к интактным	Антигены печени, % к интактным	Антигены плаценты, % к интактным	Интактные, % к интактным
Герминативный центр	42,5 (39,5 / 47,8)	60,0 (55,0 / 73,4)	70,3* (63,8 / 77,5)	49,8 (37,5 / 60,0)	52,0 (50,0 / 59,4)

	81,7	115,4	134,6	95,8	
Мантия	233,8 (212,5/250,0) 106,9	203,3 (195,0/225,0) 92,9	212,3 (191,3/259,4) 97,0	185,3 (179,2/207,8) 84,7	218,8 (187,5/227,0)
Маргинальная зона	92,5* (91,6 / 92,5) 157,0	85,0* (70,3 / 91,3) 144,3	89,2* (88,8 / 100) 151,4	48,6 (41,7 / 77,0) 82,5	58,9 (51,6 / 64,5)
Периартериальная муфта	311,3 (297,5/312,5) 112,7	270,0 (246,3/311,3) 97,7	308,8 (272,5/319,4) 111,8	230,6 (221,3/242,5) 83,5	276,3 (276,3/307,5)
Красная пульпа	21,3 (17,5 / 23,8) 106,5	25,0 (17,5 / 30,0) 125,0	22,5 (21,3 / 25,0) 112,5	16,3 (12,5 / 22,5) 81,5	20,0 (20,0 / 26,3)

Примечание: \* – статистически достоверные различия с интактными показателями при  $p \leq 0,05$ ; Me (Q25/Q75)

При введении АГ головного мозга плодов достоверные различия в количестве клеток наблюдались практически во всех исследуемых зонах селезёнки: в центрах размножения, мантии и маргинальной зоне фолликулов, в красной пульпе. В центрах размножения количество средних лимфоцитов достоверно снижено на 45,3% (Табл. 2); в мантии снижено количество макрофагов на 43,4% (Табл. 3); в маргинальной зоне увеличено количество малых лимфоцитов на 44,5%; в красной пульпе количество средних лимфоцитов снижено на 60% (Табл. 2). В периартериальных муфтах достоверных различий с интактными показателями в клеточном составе не наблюдается.

При введении АГ печени плода достоверные различия в количестве клеток наблюдаются в центрах размножения, в мантии и маргинальной зоне фолликулов, в красной пульпе. В центрах размножения и маргинальной зоне фолликулов достоверно возрастает количество малых лимфоцитов на 34,6% и 51,4% соответственно (Табл. 1); в мантии и в маргинальной зоне фолликулов уменьшается количество макрофагов на 45,8% и на 53,3%

Таблица 2 - Количество средних лимфоцитов на 0,01 мм<sup>2</sup> площади среза селезёнки самок белых крыс подопытных и интактной групп на 20-й день беременности при введении им антигенов селезёнки, головного мозга, печени плода и антигенов плаценты

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.98.2>

	Антигены селезёнки, % к интактным	Антигены головного мозга, % к интактным	Антигены печени, % к интактным	Антигены плаценты, % к интактным	Интактные, % к интактным
Герминативный центр	22,5 (18,8 / 23,0) 65,4	18,8* (15,6 / 25,0) 54,7	23,1 (12,5 / 35,5) 67,2	25,0 (22,5 / 31,3) 72,7	34,4 (20,0 / 39,5)
Мантия	18,8 (13,75 / 20,8) 82,5	22,5 (9,0 / 14,1) 98,7	23,4 (15,0 / 33,3) 102,6	30,2 (27,0 / 43,8) 132,5	22,8 (21,9 / 28,1)
Маргинальная зона	31,3 (25,0 / 33,3) 95,4	28,1 (20,3 / 37,5) 85,7	35,9 (31,3 / 37,5) 109,5	25,0 (20,3 / 31,3) 76,2	32,8 (29,2 / 43,8)
Периартериальная муфта	11,3 (11,3 / 13,3) 90,4	12,8 (11,3 / 21,3) 102,4	8,8 (8,8 / 10,0) 70,4	17,5 (13,8 / 21,3) 140,0	12,5 (12,5 / 13,8)
Красная пульпа	7,5 (7,5 / 8,8) 60,0	5,0* (3,3 / 6,3) 40,0	6,9* (6,3 / 7,5) 55,2	6,25* (3,8 / 6,3) 50,0	12,5 (12,5 / 12,5)

Примечание: \* – статистически достоверные различия с интактными показателями при  $p \leq 0,05$ ; Me (Q25/Q75)

Соответственно (Табл. 3). В красной пульпе снижено количество средних лимфоцитов на 44,8% (табл. 2). Количество лимфобластов достоверно не менялось.

При введении АГ плаценты достоверные различия в количестве клеток наблюдаются в герминативных центрах, мантии фолликулов и в красной пульпе. В герминативных центрах увеличивается количество плазмоцитов на 39,7% (Табл. 5); в мантии снижается количество макрофагов на 32,6% (Табл. 3); в красной пульпе снижается количество средних лимфоцитов на 50% (Табл. 2) и повышается количество макрофагов на 58,7% (Табл. 3).

Таблица 3 - Количество макрофагов на 0,01 мм<sup>2</sup> площади среза селезёнки самок белых крыс подопытных и интактной групп на 20-й день беременности при введении им антигенов селезёнки, головного мозга, печени плода и антигенов плаценты

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.98.3>

	Антигены селезёнки, % к интактным	Антигены головного мозга, % к интактным	Антигены печени, % к интактным	Антигены плаценты, % к интактным	Интактные, % к интактным
Герминативный центр	1,3 (0,0 / 2,0) 65,0	2,5 (1,6 / 6,3) 125,0	2,5 (0,0 / 2,7) 125,0	4,0 (1,6 / 6,3) 200	2,0 (0,0 / 4,4)
Мантия	8,3 (6,3 / 8,3) 100	4,7 * (1,6 / 7,5) 56,6	4,5* (0,0 / 7,5) 54,2	5,6 * (4,7 / 6,3) 67,4	8,3 (7,8 / 8,3)
Маргинальная зона	8,3 (7,5 / 10,0) 88,3	10,0 (6,3 / 11,3) 106,4	4,4 (3,1 / 5,0) 46,8	11,7 (10,5 / 12,5) 124,5	9,4 (9,4 / 10,5)
Периартериальная муфта	3,75 (3,75 / 3,75) 150,0	3,75 (2,5 / 5,0) 150,0	3,75 (2,5 / 6,3) 150,0	2,5 (2,5 / 5,0) 100	2,5 (0,0 / 2,5)
Красная пульпа	13,8 (13,8 / 13,8) 100	13,8 (11,3 / 18,8) 100	10,0 (7,5 / 12,5) 72,5	21,9* (20,0 / 25,0) 158,7	13,8 (11,3 / 16,3)

Примечание: \* – статистически достоверные различия с интактными показателями при  $p \leq 0,05$ ; Me (Q25/Q75)

Таблица 4 - Количество лимфобластов на 0,01 мм<sup>2</sup> площади среза селезёнки самок белых крыс подопытных и интактной групп на 20-й день беременности при введении им антигенов селезёнки, головного мозга, печени плода и антигенов плаценты

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.98.4>

	Антигены селезёнки, % к интактным	Антигены головного мозга, % к интактным	Антигены печени, % к интактным	Антигены плаценты, % к интактным	Интактные, % к интактным
Герминативный центр	127,0* (121,3/137,5) 138,5	118,8 (90,6 / 145) 129,6	105,6 (85,0 / 129,2) 115,2	91,7 (77,5 / 114,5) 100	91,7 (82,8 / 98,0)
Мантия	14,5 (10,0 / 14,5) 230,2	6,3 (2,5 / 17,2) 100	6,3 (3,1 / 6,3) 100	7,7 (4,2 / 10,5) 122,2	6,3 (3,1 / 10,9)
Маргинальная зона	8,8 (7,5 / 14,5) 46,8	7,5 (5,0 / 10,0) 39,9	8,6 (7,5 / 9,4) 45,7	10,0 (6,3 / 18,8) 53,2	18,8 (4,2 / 22,8)

Примечание: \* – статистически достоверные различия с интактными показателями при  $p \leq 0,05$ ; Me (Q25/Q75)

Таблица 5 - Количество плазмоцитов на 0,01 мм<sup>2</sup> площади среза герминативного центра фолликула селезёнки самок белых крыс подопытных и интактной групп на 20-й день беременности при введении им антигенов селезёнки, головного мозга, печени плода и антигенов плаценты

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.98.5>

	Антигены селезёнки % к интактным	Антигены головного мозга % к интактным	Антигены печени % к интактным	Антигены плаценты % к интактным	Интактные % к интактным

		интактным			
Герминативный центр	8,8 (5,0 / 12,5) 139,7	8,8 (7,5 / 12,5) 139,7	8,1 (6,3 / 10,0) 128,6	8,8* (8,8 / 11,3) 139,7	6,3 (3,8 / 6,3)

Примечание: \* – статистически достоверные различия с интактными показателями при  $p \leq 0,05$ ; Me (Q25/Q75)

### Обсуждение

Синцитиотрофобласт и цитотрофобласт, покрывающие ворсины хориона, не экспрессируют молекулы HLA, что достигается подавлением транскрипции молекул HLA в тканях плаценты, предотвращая классический Т-клеточный ответ на антигены плода. Соматические клетки плода, которые полностью экспрессируют молекулы HLA, анатомически отделены от иммунной системы матери плацентарным барьером, предотвращающим прямой контакт и, таким образом, передачу антигенов плода материнским Т-клеткам [4].

Так как более выраженные изменения в клеточном составе селезёнки наблюдались при введении плодных антигенов, но не антигенов плаценты, анатомическое разделение организмов матери и плода при беременности является определяющим. Также отражением вовлечённости иммунной системы матери при введении антигенов плода можно считать увеличение количества лимфоцитов. В нашем исследовании мы наблюдаем увеличение их количества при введении антигенов плода, но не плаценты.

Если бы зародыш и плод трофически не были зависимы от организма матери, то эволюционно достаточно было бы плацентарного барьера: чужеродный плод развивается за плацентарным барьером, который полностью разделяет ткани матери и плода и сам не вызывает агрессии со стороны иммунной системы матери. Как пример – живорождение у неплацентарных животных. Но трофическая зависимость от организма матери привела к формированию приспособительного признака в виде развития толерантности иммунной системы матери к антигенам плода. Для обеспечения бесперебойного поступления крови к ворсинам хориона, окружённых цито- и синцитиотрофобластом, необходимо, чтобы сосуды матки (спиральные артерии) не контролировались материнской вазомоторной системой во время беременности [6]. Это достигается их ремоделированием: превращением в обширные синусы за счёт замещения их оболочки клетками вневорсинчатого трофобласта. В этом случае клетки вневорсинчатого трофобласта внедряются в эндометрий и вступают в непосредственный контакт с иммунокомпетентными клетками матери. Для предотвращения отторжения трофобласта необходимо, чтобы клеточный иммунитет матери подвергался гипореактивному сдвигу [7].

Клетки вневорсинчатого трофобласта, который внедряется в децидуальную оболочку матки в начале беременности, экспрессируют неклассический HLA-G класса 1b. Толерантность является основной биологической функцией HLA-G во время внутриутробного развития плода. HLA-G, экспрессируемый при внедрении вневорсинчатого трофобласта, служит лигандом для прямого связывания с рецепторами клеточной поверхности лейкоцитов, включая NK-клетки, Т-клетки разной специфичности, В-клетки и антигенпрезентирующие клетки, находящиеся в децидуальной оболочке матери, которые рекрутируются за счёт хемокинов секреторных децидуальных клеток [8], [9]. В совокупности они обеспечивают толерантность к фетальным антигенам и помогают поддерживать гомеостатическую среду, способствующую выживанию и развитию плода [10].

При этом супрессия при беременности касается в первую очередь клеточного иммунитета, отвечающего за отторжение трансплантата, так как при введении антигенов плода и плаценты происходит в первую очередь изменение гуморального иммунитета матери, но не клеточного, это видно по изменению клеточного состава, в первую очередь, различных зон лимфатических фолликулов, но не периартериальных муфт. Кроме того, увеличивается количество плазматитов

### Заключение

Антигены плода и плаценты, введённые в организм беременной самки белых крыс во вторую половину беременности приводят к изменению клеточного состава герминативного центра, мантии и маргинальной зоны лимфатических фолликулов селезёнки, но не клеточного состава периартериальных муфт. Так как лимфатические фолликулы являются морфологическим субстратом гуморального иммунитета матери, то изменение клеточного состава различных зон фолликулов свидетельствует об изменении гуморального иммунитета матери при беременности, но не клеточного. Известно, что клеточный иммунитет отвечает за отторжение трансплантата, которым, в данном случае, может выступать плод. Судя по нашим данным при беременности происходит именно супрессия клеточного иммунитета.

Кроме того, антигены плода вызывают более выраженные изменения в клеточном составе различных зон селезёнки, чем антигены плаценты, что подтверждает низкую иммуногенность плаценты. Низкая иммуногенность плаценты является одним из механизмов, позволяющих существовать генетически чуждому плоду в организме матери без отторжения парадоксально долго.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Рецензия**

Плохих Д.А., Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю. А. Атаманова, Кемерово, Российская Федерация  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.98.6>

**Conflict of Interest**

None declared.

**Review**

Plokhikh D.A., Kuzbass Regional Children Clinical Hospital named U. A. Atamanov, Kemerovo, Russian Federation  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.98.6>

**Список литературы / References**

1. Привалова Н.И. Современные тенденции демографического развития Беларуси / Н.И. Привалова, Л.С. Станишевская // Наука и инновации. — 2014. — № 2. — С. 9–16.
2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. / В.М. Сидельникова — Москва: Триада-Х, 2005. — 303 с.
3. Нефедова Д.Д. Иммунологические аспекты беременности / Д.Д. Нефедова, В.А. Линде, М.А. Левкович // Медицинский вестник Юга России. — 2013. — № 4. — С. 16–21.
4. Meli F. Role of Human Leukocyte Antigens at the Feto-Maternal Interface in Normal and Pathological Pregnancy: An Update / F. Meli, C. Neri, A. Lacoangeli [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2020. — Vol. 21(13). — P. 4756. — DOI: 10.3390/ijms21134756.
5. Волкова О.В. Основы гистологии с гистологической техникой / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий — Москва: Наука, 1982. — 304 с.
6. Roberts V.H.J. Early first trimester uteroplacental flow and the progressive disintegration of spiral artery plugs: new insights from contrast-enhanced ultrasound and tissue histopathology / V.H.J. Roberts, T.K. Morgan, P. Bednarek // Human Reproduction. — 2017. — Vol. 32(12). — P. 2382–2393. — DOI: 10.1093/HUMREP/DEX301.
7. Баклейчева М.О. Роль гена HLA-G и его экспрессии в генезе привычного невынашивания беременности / М.О. Баклейчева, О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко // Журнал акушерства и женских болезней. — 2022. — Т. 71(1). — С. 101–108.
8. Zhuang B. HLA-G: An Important Mediator of Maternal-Fetal Immune-Tolerance / B. Zhuang, J. Shang, Y. Yao // Frontiers in immunology. — 2021. — Vol.12. — DOI: 10.3389/fimmu.2021.744324.
9. Kong C.S. Embryo biosensing by uterine natural killer cells determines endometrial fate decisions at implantation / C.S. Kong, A.A. Ordoñez, S. Turner // FASEB J. — 2021. — Vol. 35. — P. e21336. — DOI: 10.1096/FJ.202002217R.
10. Moffett A. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface / A. Moffett, F. Colucci // Clin Invest. — 2014. — Vol. 124(5). — P. 1872–1879. — DOI: 10.1172/JCI68107.

**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Privalova N.I. Sovremennye tendentsii demograficheskogo razvitiya Belarusi [Current trends in the demographic development of Belarus] / N.I. Privalova, L.S. Stanishevskaja // Nauka i innovacii [Science and innovation]. — 2014. — № 2. — P. 9–16. [in Russian]
2. Sidel'nikova V.M. Privychnaja poterja beremennosti. [Habitual Pregnancy Loss] / V.M. Sidel'nikova — Moskva: Triada-H, 2005. — 303 p. [in Russian]
3. Nefedova D.D. Immunologicheskie aspekty beremennosti [Immunological aspects of pregnancy] / D.D. Nefedova, V.A. Linde, M.A. Levkovich // Medicinskij vestnik Juga Rossii [Medical Bulletin of the South of Russia]. — 2013. — № 4. — P. 16–21. [in Russian]
4. Meli F. Role of Human Leukocyte Antigens at the Feto-Maternal Interface in Normal and Pathological Pregnancy: An Update / F. Meli, C. Neri, A. Lacoangeli [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2020. — Vol. 21(13). — P. 4756. — DOI: 10.3390/ijms21134756.
5. Volkova O.V. Osnovy gistologii s gistologicheskoy tehnikoj [Basics of histology with histological technique] / O.V. Volkova, Ju.K. Eletsckij — Moskva: Nauka, 1982. — 304 p. [in Russian]
6. Roberts V.H.J. Early first trimester uteroplacental flow and the progressive disintegration of spiral artery plugs: new insights from contrast-enhanced ultrasound and tissue histopathology / V.H.J. Roberts, T.K. Morgan, P. Bednarek // Human Reproduction. — 2017. — Vol. 32(12). — P. 2382–2393. — DOI: 10.1093/HUMREP/DEX301.
7. Baklejcheva M.O. Rol' gena HLA-G i ego ekspressii v geneze privychnogo nevyshivaniya beremennosti [The role of the HLA-G gene and its expression in the genesis of habitual miscarriage] / M.O. Baklejcheva, O.N. Bepalova, T.E. Ivaschenko // Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. — 2022. — Vol. 71(1). — P. 101–108. [in Russian]
8. Zhuang B. HLA-G: An Important Mediator of Maternal-Fetal Immune-Tolerance / B. Zhuang, J. Shang, Y. Yao // Frontiers in immunology. — 2021. — Vol.12. — DOI: 10.3389/fimmu.2021.744324.
9. Kong C.S. Embryo biosensing by uterine natural killer cells determines endometrial fate decisions at implantation / C.S. Kong, A.A. Ordoñez, S. Turner // FASEB J. — 2021. — Vol. 35. — P. e21336. — DOI: 10.1096/FJ.202002217R.
10. Moffett A. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface / A. Moffett, F. Colucci // Clin Invest. — 2014. — Vol. 124(5). — P. 1872–1879. — DOI: 10.1172/JCI68107.