ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ И ЕГО РОЛЬ В АНТЕНАТАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ

© О.В. Прохорова¹, А.А. Олина²

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Прохорова О.В., Олина А.А. Воспалительный ответ и его роль в антенатальной трансформации шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 6. – С. 107–114. <https://doi.org/10.17816/JOWD686107-114>

Поступила: 30.10.2019

Одобрена: 27.11.2019

Принята: 12.12.2019

■ Понимание процессов изменений цервикальных тканей перед родами является одним из наиболее значимых вопросов современного акушерства. В обзоре рассмотрены современные публикации отечественных и зарубежных авторов в области механизмов антенатальной трансформации шейки матки. Клеточные и гуморальные компоненты воспаления в тканях шейки матки представлены как наиболее значимые причины в генезе морфологических изменений цервикальных тканей. Определены направления дальнейших исследований в области данной научной проблемы.

■ **Ключевые слова:** шейка матки; антенатальная трансформация; воспаление; цитокины; лимфоциты.

INFLAMMATORY RESPONSE AND ITS ROLE IN ANTENATAL TRANSFORMATION OF THE CERVIX

© O.V. Prokhorova¹, A.A. Olina²

¹ Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Prokhorova OV, Olina AA. Inflammatory response and its role in antenatal transformation of the cervix. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(6):107-114. <https://doi.org/10.17816/JOWD686107-114>

Received: October 30, 2019

Revised: November 29, 2019

Accepted: December 12, 2019

■ Understanding how the cervical tissue changes before childbirth is one of the most significant issues of modern-day obstetrics. This article reviews current original research findings by domestic and foreign authors in the field of antenatal cervical transformation mechanisms. Cellular and humoral components of inflammation in the cervix are presented as the most significant causes of morphological changes in cervical tissues. The perspectives of further research in the field have been stated in this review.

■ **Keywords:** cervix; antenatal transformation; inflammation; cytokines; lymphocytes.

Воспаление — это сложный мультикомпонентный процесс, посредством которого ткани реагируют на различные повреждения. Он характеризуется повышенной выработкой биологически активных веществ — хемокинов, стимулирующих миграцию иммунных клеток к месту инфицирования, и цитокинов (ЦК), регулирующих межклеточные взаимодействия, стимуляцию роста, дифференцировку и апоптоз клеток. Воспалительная реакция также сопровождается активацией специфических образ-

распознающих рецепторов — белков, присутствующих на поверхности иммунных клеток, способных идентифицировать стандартные молекулярные паттерны, специфичные для больших групп патогенов и продуктов распада тканей. За последние десятилетия были проведены многочисленные исследования, посвященные изучению клеточных и молекулярных механизмов иммунорегуляции при аллергии, астме, аутоиммунных заболеваниях, опухолях, трансплантации органов и хронических инфекциях.

В современной медицинской науке существует теория, в рамках которой антенатальную трансформацию шейки матки (ШМ) рассматривают как физиологический воспалительный процесс, в ходе которого происходит деградация внеклеточной коллагеновой матрицы цервикальных тканей. К факторам, способствующим этому процессу, относятся изменение функциональной активности иммунных клеток, а также продуцирование провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов в течение гестации [1–4].

Иммунные клетки, которые преобладают в тканях ШМ вне беременности, представлены преимущественно Т-лимфоцитами, которые присутствуют как в эпителии, так и в строме. Причем большинство исследователей указывают, что CD4⁺-клетки доминируют в субэпителиальной строме, а CD8⁺-клетки в подавляющем большинстве случаев располагаются в ШМ внутриэпителиально. В-клетки обнаруживают редко, тогда как плазматические клетки, идентифицированные поверхностным маркером CD38, определяют в субэпителиальной строме ШМ значительно чаще [5–7].

Моноциты и макрофаги (МФ) обеспечивают первую линию защиты от патологических агентов. Они также иницируют приобретенный иммунитет путем трансформации и представления антигенов и обеспечивают эффекторную функцию нижестоящих звеньев иммунного ответа. В тканях МФ принимают участие в процессах, связанных с повреждением воспалительного или опухолевого генеза, подвергаясь воздействию местных биохимических изменений. Эти стимулы изменяют экспрессию генов с образованием так называемых активированных макрофагов, которые экспрессируют различные рецепторы, ЦК, хемокины, факторы роста и эффекторные молекулы [8–13].

Около 10 % популяции мононуклеарных клеток ШМ являются МФ, которые определяют по экспрессии рецепторов CD68. Они составляют антигенпрезентирующую популяцию цервикальной стромы. Внутриэпителиальные МФ, или клетки Лангерганса, являются подтипом дендритных клеток, присутствуют в эктоцервикальном эпителии и расположены парабазально. При изучении физиологической пренатальной трансформации ШМ были выявлены процессы рекрутирования и селективной активации МФ, которые способствуют деградации цервикального внеклеточного матрикса [14].

Цитотоксические эффекторные клетки, включающие семейство натуральных киллеров, представляют собой лимфоциты, реализующие функции врожденного иммунитета, и составляют малую часть нормальных цервикальных иммуноцитов. Эти клетки обладают противовирусной и противоопухолевой цитотоксической активностью и принимают участие в регуляции адаптивного иммунного ответа, продуцируя большое количество хемокинов и ЦК [15].

Специфические белковые молекулы, синтезируемые Т- и В-лимфоцитами и натуральными киллерами, а также взаимодействующими с ними клетками, называются цитокинами. Они являются ауто-, пара- и эндокринными факторами и способствуют дифференцировке и пролиферации клеток иммунной системы. Некоторые из ЦК называются интерлейкинами (от лат. *interleukins*: лат. *inter* — «между», греч. *leukos* — белый и лат. *-in(e)* — «подобный»). Интерлейкины (ИЛ) представляют собой группу белков, передающих сигналы между иммунными клетками (лимфоцитами) в ходе создания нормального иммунного ответа и обладающих способностью стимулировать рост и дифференцировку клеток, опосредуя межклеточные взаимодействия между иммунокомпетентными клетками. Это большая группа ЦК, синтезируемых преимущественно Т-клетками, а в некоторых случаях мононуклеарными фагоцитами или другими иммуноцитами. Со времени открытия ИЛ-1 в 1977 г. накоплены данные о том, что ИЛ выполняют разнообразные функции, но большинство из них стимулирует другие клетки для деления или дифференцировки, при этом каждый ИЛ действует на отдельную, ограниченную когорту клеток, экспрессирующих специфичные для данного ИЛ рецепторы. Провоспалительные ЦК, такие как интерфероны 1-го типа и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), выступают мощными активаторами клеток Лангерганса. Интерфероны 1-го типа обладают противовирусным, антипролиферативным, ангиогенным и иммуностимулирующим свойствами, но, что особенно важно, они активируют незрелые дендритные клетки, обеспечивая связь между врожденным и адаптивным иммунитетом [16–19].

Говоря об основах иммунобиологии беременности, следует отметить, что период гестации характеризуется особенностями как клеточного, так и гуморального иммунитета. Колониеобразующая активность Т-клеток и их пролиферативный ответ на антиген

ную стимуляцию снижаются, уменьшается количество Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, уровень В-лимфоцитов и их биологические свойства также меняются. Указанные иммунологические изменения направлены на создание оптимальных условий для вынашивания беременности. Во время гестации существует баланс ЦК Th 1-го (клеточный иммунитет) и Th 2-го типов (гуморальный иммунитет), при этом все же исходно преобладают ЦК Th 2-го типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10). С прогрессированием беременности постепенно количество Th 1-го типа начинает превышать количество Th 2-го типа, одновременно увеличивается продукция провоспалительных ЦК: интерферона-гамма, TNF- α , ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-1, ИЛ-8 [20]. Для привлечения иммунцитов в ткани эндотелий капилляров цервикальной стромы экспрессирует молекулы адгезии, которые действуют как лиганды для клеточных рецепторов. Молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1) и Р-селектин экспрессируются на эндотелиальных клетках стромальных капилляров в тканях ШМ [21]. Эти молекулы преимущественно опосредуют рекрутирование лимфоцитов Th1, а не Th2 в цервикальных тканях. В неизмененном эпителии ШМ такой провоспалительный ЦК, как TNF- α , экспрессируется базальными и парабазальными эпителиальными клетками, стромальными МФ и эндотелиальными клетками. ИЛ-10 ингибирует ответы Th1, при этом биологические свойства данного фактора частично опосредуются через его влияние на антигенпрезентирующие клетки цервикальных тканей [22, 23].

Шейка матки — часть женской репродуктивной системы, которая подвергается уникальной трансформации в конце периода гестации и в процессе родов. Она является динамической структурой по отношению к эпителиальным и стромальным структурам, кровеносным сосудам, а также внеклеточному коллагеновому матриксу и иммунокомпетентным клеткам и субстанциям [24]. Согласно теории R.A. Word et al. (2007) существует несколько фаз перинатального ремоделирования цервикальных тканей: размягчение, созревание, раскрытие ШМ и послеродовая трансформация. Фаза 1 характеризуется размягчением ШМ с прогрессирующим увеличением содержания внеклеточного матрикса, снижением количества сшитого коллагена и относительным снижением концентрации коллагена из-за повышения

гидрофильности тканей. В фазе 2 происходит созревание ШМ и повышается концентрация фермента циклооксигеназы-2, что ведет к локальному повышению уровня простагландина E₂ в цервикальных тканях. Результатами данных биохимических изменений являются дилатация артериол и капилляров ШМ, усиление деградации коллагеновых волокон, стимуляция высвобождения ИЛ-8, а также активация хемотаксиса лейкоцитов. В фазе 3 ШМ расширяется, так как данная фаза представляет собой первый период физиологических родов — период раскрытия ШМ. В последней, 4-й фазе перинатального ремоделирования ШМ претерпевает послеродовую трансформацию, включающую изменения в гладкомышечном и соединительнотканном компонентах ШМ [25].

По мнению большинства зарубежных исследователей, морфологические изменения ШМ, определяющие ее ремоделирование при доношенной беременности, напоминают воспалительный процесс, в ходе которого внеклеточная коллагеновая матрица ШМ деградирует и улучшается биомеханическая растяжимость цервикальных тканей в конце периода гестации [26, 27].

Клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, МФ и тучные клетки) опосредуют процесс родов, высвобождая провоспалительные факторы, такие как ЦК, хемокины и матричные металлопротеиназы. Адаптивные иммунные клетки (различные виды Т-клеток и В-клетки) участвуют в поддержании иммунологической толерантности матки во время беременности, и изменение их функции или численности может привести к родам в срок или преждевременным родам. Предполагают, что инфильтрация и активация миелоидных иммунных клеток, а также продуцирование провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов регулируют ремоделирование ШМ в конце периода гестации [28]. Еще в начале 80-х годов прошлого века были получены морфологические и гистохимические доказательства возникновения коллагенолиза и значимой роли нейтрофильных полиморфноядерных лейкоцитов при созревании ШМ. Местные воспалительные процессы усиливаются из-за увеличения количества лейкоцитов, в частности, МФ и нейтрофилов, при этом снижается плотность клеточных ядер, что указывает на гипертрофию и отек цервикальных структур [29, 30]. Современные исследования показывают, что гены МФ в ШМ экспрессиру-

ются дифференцированно, что обуславливает уникальную комбинацию этих клеточных популяций [31].

В локализации иммунокомпетентных клеток в цервикальных тканях при антенатальной трансформации ШМ прослеживаются определенные закономерности. Различные популяции лейкоцитов, включая моноциты и Т-лимфоциты, представлены более широко в субэпителиальной области, чем в глубокой строме. Количество МФ CD14⁺ и гранулоцитов CD15⁺ обычно равномерно повышено как в субэпителиальных, так и в глубоких стромальных областях. При этом существует четкая связь между содержанием иммунокомпетентных клеток и степенью зрелости ШМ, традиционно определяемой по клинической шкале Бишопа. Согласно результатам исследований группы британских авторов количество МФ в созревающей и зрелой ШМ (оценка Бишопа выше 4 баллов) обычно превышает данный показатель в сравнении с незрелой ШМ (оценка Бишопа 4 балла или менее), при этом различия в других популяциях лейкоцитов зарегистрированы не были [32]. Содержание CD3⁺, CD8⁺ Т-клеток в субэпителиальной области ШМ снижается на поздних сроках беременности и не коррелирует со степенью ее зрелости. Указанные динамические изменения в состоянии иммунокомпетентных клеток позволяют предположить, что перед родами происходит снижение определенных параметров местного цервикального иммунитета.

Дополнительной основой для создания воспалительной теории предродовой цервикальной трансформации стало выявление повышенных концентраций иммунокомпетентных клеток в тканях нижнего сегмента матки в результате изучения гистологических характеристик миометрия [33–36]. При этом миграция лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов и МФ, происходит при беременности не только в тканях ШМ и миометрия, но и в децидуальной оболочке, амнионе и плаценте. Интересными представляются результаты работ группы исследователей Королевского госпиталя Глазго (Великобритания), изучавших динамику местных воспалительных реакций в плодных оболочках при доношенной беременности ante- и интранатально [37, 38]. При анализе трансформации субпопуляций лейкоцитов до и во время родов в плодных мембранах, децидуальной ткани и ШМ было показано, что экспрессия мРНК ИЛ-1b, ИЛ-6,

ИЛ-8 достоверно повышалась во всех отделах плодных оболочек с началом родов. При этом в зоне амниотической оболочки, расположенной в нижнем сегменте матки, плотность лейкоцитов была больше по сравнению со срединной и периплацентарной областями. В тканях децидуальной оболочки значительно увеличивалась экспрессия мРНК ИЛ-6 и ИЛ-8.

Дальнейшие исследования подтвердили гипотезу о том, что лейкоциты целенаправленно проникают в ткани матки, но точные сроки, природа и количество этих клеток формально не охарактеризованы. В большинстве научных работ сообщается о пренатальном притоке клеток иммунной системы в ткани ШМ, но неясно, какие именно клеточные или гуморальные стимулы инициируют их активное перемещение. Кроме того, по данным других исследований, активация клеток иммунной системы не определяет адекватную цервикальную трансформацию [39–42].

Макрофаги также активно мигрируют в ткани репродуктивного тракта до начала родов. Во время беременности маточные МФ преимущественно локализованы в эндометрии и расположены в основном перизендотелиально. В миометрии МФ чаще группируются в стромальной соединительной ткани. В завершающем периоде гестации цервикальные МФ расположены в основном субэпителиально, а также около кровеносных сосудов и нервных ганглиев. По мере завершения периода гестации в цервикальных тканях происходят рекрутирование (выбор) и селективная активация МФ, которые способствуют деградации внеклеточного матрикса ШМ. Данный процесс связан с выделением специфических ферментов, относящихся к классу пептид-гидролаз, вызывающих деструкцию элементов соединительной ткани цервикальной стромы [43]. Индексы иммиграции и активности МФ могут служить маркерами локальной активности клеток иммунной системы, которая критически значима для адекватного протекания процессов созревания ШМ [44–47]. При этом ряд исследователей занимают несколько иную научную позицию, указывая на то, что наличие повышенного количества МФ в ткани само по себе не объясняет их потенциальную роль в функции ШМ. Известно, что данный вид клеток характеризуется неоднородной активностью, отражающей местные сигналы и специализированные функции в разных анатомических областях человеческого организма. Вероятно, их биологическая

роль более сложна, и для ее выявления необходим глубокий и всесторонний анализ [48, 49].

Макрофаги не единственный пул лейкоцитов, количество и функциональная активность которых меняется в тканях ШМ во время беременности. При этом значение небольших популяций тучных клеток (ТК) и других гранулоцитов, которые также находятся в ШМ и, вероятно, принимают активное участие в ее ремоделировании, до сих пор окончательно не установлено [50, 51]. Тучные клетки являются эффекторными клетками IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Они задействованы в ангиогенезе, при этом их значение в развитии врожденных и адаптивных иммунных реакций представляет предмет активных исследований. Особое внимание уделено анализу содержания и функциональной активности тучных клеток в эндометрии и миометрии, а также их роли в фертильности, имплантации, протекании беременности и родов. Доказано, что тучные клетки могут реагировать на независимые от IgE врожденные иммунные стимулы и присутствовать в эндометрии. Однако вопрос о том, действительно ли тучные клетки абсолютно необходимы для успешной беременности и имеют ли фундаментальное значение для формирования различных вариантов акушерской патологии, еще предстоит определить [52–54].

Глубокое ремоделирование внеклеточной матрицы ШМ, происходящее одновременно с резким притоком лейкоцитов, объясняют высвобождением протеаз из белых кровяных клеток и из цервикальных фибробластов [55]. В качестве дополнительных посредников, принимающих активное участие в процессах ремоделирования ШМ, ученые рассматривают систему ИЛ. Наиболее значимы для процессов трансформации цервикальных тканей в периоде поздней гестации являются ИЛ-6 и ИЛ-8. Уникальность ИЛ-6 состоит в его способности действовать одновременно как провоспалительный ЦК и как противовоспалительный миокин, выступая при этом медиатором острой фазы воспаления и иммунных реакций. После того как ИЛ-6 синтезируется при локальном поражении на начальной стадии воспаления, он перемещается в печень через кровоток, а затем быстро индуцируется широкий спектр белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (CRP), сыроворотка амилоида А (SAA), фибриногена, гаптоглобина и $\alpha 1$ -антихимотрипсина. ИЛ-6 также вносит вклад в регуляцию уровней железа и цинка в сыворотке путем контроля их транс-

портеров. Было доказано, что ИЛ-6 индуцирует избыточное продуцирование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к усиленному ангиогенезу и повышенной сосудистой проницаемости [56].

Ряд исследований говорит об изменении показателей цитокинового каскада при трансформации тканей ШМ перед родами. Клеточные мишени провоспалительных ЦК могут включать в себя другие резидентные клетки ШМ, поскольку известно, что ИЛ-1 α увеличивает выработку эластазоподобного фермента из фибробластов ШМ, а также высвобождение матричных металлопротеиназ.

Детальный анализ данных процессов возможен при изучении биоптатов шейки матки лабораторных животных, что и произведено в исследовании E. van Engelen (2009) на кафедре патобиологии в Нидерландах. В этом исследовании оценены профили экспрессии провоспалительных ЦК, а также количество нейтрофилов и эозинофилов в серийных биоптатах ШМ коров несколько раз во время беременности и в процессе родов. При родах экспрессия ИЛ-8 увеличилась в 430 раз по сравнению с таковой при беременности, большое количество нейтрофилов проникло в ШМ, в то время как эозинофилы оставались дефицитными. Уровень ИЛ-1 β увеличился в восемь раз, при этом уровень ИЛ-6 существенно не изменился. Кроме того, ИЛ-10 увеличен в 10 раз, а TNF- α уменьшился на 57 % по сравнению с таковым при беременности. Значительное увеличение экспрессии ИЛ-8, обеспечивающего приток нейтрофилов, выделяющих матричные металлопротеиназы, свидетельствует о их значимой роли на заключительной стадии созревания ШМ. M.B. Sennström et al. (2000) показали, что уровни мРНК для ИЛ-8, ИЛ-6 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) были значимо повышены у пациенток перед родами по сравнению с родильницами. Продemonстрированы увеличение концентрации ИЛ-8 в 4 раза при беременности и десятикратный рост данного показателя в позднем послеродовом периоде.

Необходимо отметить, что данные об особенностях функционирования фагоцитарных клеток на разных этапах подготовки организма женщины к родам практически отсутствуют. Не изучены механизмы, определяющие выход циркулирующих фагоцитов из сосудистого русла в ткань и их взаимодействие с белками внеклеточного матрикса.

Таким образом, согласно современной концепции цервикального ремоделирования процесс созревания ШМ является своеобразной физиологической воспалительной реакцией, связанной с катаболизмом внеклеточного матрикса ферментами, высвобождаемыми из инфильтрирующих ШМ лейкоцитов. При этом провоспалительные ЦК вызывают экспрессию ферментов, метаболизирующих матрикс не только в соединительнотканых компонентах, но и в клетках гладкой мускулатуры ШМ человека. Системный анализ функций и взаимной регуляции различных иммунных и воспалительных клеток, которые взаимодействуют через ИЛ, интерфероны, TNF-α и трансформирующий ростовой фактор бета, позволит лучше понять морфологические характеристики ШМ, связанные с ее ремоделированием. Благодаря разработке единого подхода к многофакторной модели цервикального моделирования, включающей комплекс биохимических и структурных изменений тканей ШМ у пациенток в конце III триместра беременности, будет расширено понимание ряда физиологических механизмов, связанных с антенатальной трансформацией ШМ.

Литература

- Deckers J, Branco Madeira F, Hammad H. Innate immune cells in asthma. *Trends Immunol.* 2013;34(11):540-547. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.08.004>.
- Romero-Garcia S, Moreno-Altamirano MM, Prado-Garcia H, Sanchez-Garcia FJ. Lactate contribution to the tumor micro-environment: mechanisms, effects on immune cells and therapeutic relevance. *Front Immunol.* 2016;7:52. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00052>.
- Rana SV, Sharma S, Sinha SK, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine response in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Trop Gastroenterol.* 2012;33(4):251-256. <https://doi.org/10.7869/tg.2012.66>.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogiannis M. The immune response to severe bacterial infections: consequences for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(3):369-380. <https://doi.org/10.1586/eri.12.2>.
- Alves DB, Tozetti IA, Gatto FA, et al. CD4 and CD8 T lymphocytes and NK cells in the stroma of the uterine cervix of women infected with human papillomavirus. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(4):425-429. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822010000400018>.
- Ma C, Zhang WY, Wang JD. Expressions of Th, DC, NK cells in cervical tissue and the relationship with immune functions. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009;89(23):1650-1653.
- Trifonova RT, Lieberman J, van Baarle D. Distribution of immune cells in the human cervix and implications for HIV transmission. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(3):252-264. <https://doi.org/10.1111/aji.12198>.
- Hume DA. The many alternative faces of macrophage activation. *Front Immunol.* 2015;6:370. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00370>.
- Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(12):953-964. <https://doi.org/10.1038/nri1733>.
- Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013;496(7446):445-455. <https://doi.org/10.1038/nature12034>.
- Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, Taylor PR. Tissue-resident macrophages. *Nat Immunol.* 2013;14(10):986-995. <https://doi.org/10.1038/ni.2705>.
- Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity.* 2010;32(5):593-604. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.05.007>.
- Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций. Взаимодействие с чужеродными материалами // Гены и клетки. – 2016. – Т. 11. – № 1. – С. 9–17. [Sarbaeva NN, Ponomareva YuV, Milyakova MN. Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Genes & cells.* 2016;11(1):9-17. (In Russ.)]
- Payne KJ, Clyde LA, Weldon AJ, et al. Residency and activation of myeloid cells during remodeling of the prepartum murine cervix. *Biol Reprod.* 2012;87(5):106. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.101840>.
- Агнаева А.О., Беспалова О.Н., Соколов Д.И., и др. Роль естественных киллеров (NK-клеток) в репродуктивных потерях // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 143–156. [Aгнаева AO, Беспалова ON, Sokolov DI, et al. Role of natural killer cells in reproductive failure. *Journal Of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(3):143-156. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD663143-156>.
- Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 115. – № 8. – С. 5–7. [Serebrennikova SN, Seminskiy IZh, Semenov NV, Guzovskaya EV. Interleukin-1, interleukin-10 in regulation of inflammatory process. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2012;115(8):5-7. (In Russ.)]
- Ильина А.Е., Станислав М.Л., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 5. – С. 62–71. [Il'ina AE, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Interleukin-1 as an inflammation mediator and a therapeutic target. *Science-practical rheumatology.* 2011;(5):62-71. (In Russ.)]
- Palomo J, Dietrich D, Martin P, et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family – Balance between agonists and antago-

- nists in inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015;76(1):25-37. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.06.017>.
19. Shaw DM, Merien F, Braakhuis A, Dulson D. T-cells and their cytokine production: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of strenuous exercise. *Cytokine*. 2018;104:136-142. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.001>.
 20. Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А. Иммунологические аспекты беременности // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 16–21. [Nefedova DD, Linde VA, Levkovich MA. Immunological aspects of pregnancy (review). *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2013;(4):16-21. (In Russ.)]
 21. Winkler M, Kemp B, Fischer DC, et al. Expression of adhesion molecules in the lower uterine segment during term and preterm parturition. *Microsc Res Tech*. 2003;60(4):430-444. <https://doi.org/10.1002/jemt.10281>.
 22. Bashaw AA, Leggatt GR, Chandra J, et al. Modulation of antigen presenting cell functions during chronic HPV infection. *Papillomavirus Res*. 2017;4:58-65. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.08.002>.
 23. de Gruilj TD, Bontkes HJ, van den Muysenberg AJC, et al. Differences in cytokine mRNA profiles between premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. *Eur J Cancer*. 1999;35(3):490-497. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(98\)00371-2](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00371-2).
 24. Bekhtereva IA, Dorosevich AE. Histophysiology of epithelial and connective tissue components of the vaginal portion of the uterine cervix. *Morfologiya*. 2009;136(5):90-96.
 25. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med*. 2007;25(1):69-79. <https://doi.org/10.1055/s-2006-956777>.
 26. Dubicke A, Fransson E, Centini G, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening. *J Reprod Immunol*. 2010;84(2):176-185. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.12.004>.
 27. Timmons BC, Fairhurst AM, Mahendroo MS. Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition. *J Immunol*. 2009;182(5):2700-2707. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803138>.
 28. Dubicke A, Ekman-Ordeberg G, Mazurek P, et al. Density of stromal cells and macrophages associated with collagen remodeling in the human cervix in preterm and term birth. *Reprod Sci*. 2016;23(5):595-603. <https://doi.org/10.1177/1933719115616497>.
 29. Cohen HB, Mosser DM. Extrinsic and intrinsic control of macrophage inflammatory responses. *J Leukoc Biol*. 2013;94(5):913-919. <https://doi.org/10.1189/jlb.0413236>.
 30. Yang Z, Kong B, Mosser DM, Zhang X. TLRs, macrophages, and NK cells: our understandings of their functions in uterus and ovary. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(10):1442-1450. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.04.024>.
 31. Dobyns AE, Goyal R, Carpenter LG, et al. Macrophage gene expression associated with remodeling of the prepartum rat cervix: microarray and pathway analyses. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119782>.
 32. Sakamoto Y, Moran P, Bulmer JN, et al. Macrophages and not granulocytes are involved in cervical ripening. *J Reprod Immunol*. 2005;66(2):161-173. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2005.04.005>.
 33. Feltovich H, Carlson L. New techniques in evaluation of the cervix. *Semin Perinatol*. 2017;41(8):477-484. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.08.006>.
 34. Gomez-Lopez N, Laresgoiti-Servitje E. T regulatory cells: regulating both term and preterm labor? *Immunol Cell Biol*. 2012;90(10):919-920. <https://doi.org/10.1038/icb.2012.48>.
 35. Ivanisevic M, Segerer S, Rieger L, et al. Antigen-presenting cells in pregnant and non-pregnant human myometrium. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64(3):188-196. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00858.x>.
 36. Shynlova O, Nedd-Roderique T, Li Y, et al. Myometrial immune cells contribute to term parturition, preterm labour and postpartum involution in mice. *J Cell Mol Med*. 2013;17(1):90-102. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01650.x>.
 37. Osman I, Young A, Ledingham MA, et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(1):41-45. <https://doi.org/10.1093/molehr/gag001>.
 38. Osman I, Young A, Jordan F, et al. Leukocyte density and proinflammatory mediator expression in regional human fetal membranes and decidua before and during labor at term. *J Soc Gynecol Investig*. 2006;13(2):97-103. <https://doi.org/10.1016/j.jsjg.2005.12.002>.
 39. Hirsch E, Filipovich Y, Mahendroo M. Signaling via the type I IL-1 and TNF receptors is necessary for bacterially induced preterm labor in a murine model. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1334-1340. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.004>.
 40. Gonzalez JM, Xu H, Chai J, et al. Preterm and term cervical ripening in CD1 Mice (*Mus musculus*): similar or divergent molecular mechanisms? *Biol Reprod*. 2009;81(6):1226-1232. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.075309>.
 41. Timmons BC, Mahendroo MS. Timing of neutrophil activation and expression of proinflammatory markers do not support a role for neutrophils in cervical ripening in the mouse. *Biol Reprod*. 2006;74(2):236-245. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044891>.
 42. Vink J, Mourad M. The pathophysiology of human premature cervical remodeling resulting in spontaneous preterm birth: Where are we now? *Semin Perinatol*. 2017;41(7):427-437. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.014>.
 43. Mackler AM, Iezza G, Akin MR, et al. Macrophage trafficking in the uterus and cervix precedes parturition in the mouse. *Biol Reprod*. 1999;61(4):879-883. <https://doi.org/10.1095/biolreprod61.4.879>.
 44. Myers DA. The recruitment and activation of leukocytes into the immune cervix: further support that cervical re-

- modeling involves an immune and inflammatory mechanism. *Biol Reprod*. 2012;87(5):107. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.105049>.
45. van Engelen E, de Groot MW, Breeveld-Dwarkasing VN, et al. Cervical ripening and parturition in cows are driven by a cascade of pro-inflammatory cytokines. *Reprod Domest Anim*. 2009;44(5):834-841. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01096.x>.
 46. Yellon SM, Mackler AM, Kirby MA. The role of leukocyte traffic and activation in parturition. *J Soc Gynecol Investig*. 2003;10(6):323-338. <https://doi.org/10.1016/s1071-55760300116-3>.
 47. Yellon SM, Ebner CA, Sugimoto Y. Parturition and recruitment of macrophages in cervix of mice lacking the prostaglandin F receptor. *Biol Reprod*. 2008;78(3):438-444. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.063404>.
 48. Arnold L, Henry A, Poron F, et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into anti-inflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med*. 2007;204(5):1057-1069. <https://doi.org/10.1084/jem.20070075>.
 49. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, et al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell*. 2014;159(6):1312-1326. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.018>.
 50. Menzies FM, Shepherd MC, Nibbs RJ, Nelson SM. The role of mast cells and their mediators in reproduction, pregnancy and labour. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):383-396. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq053>.
 51. Sennstrom MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod*. 2000;6(4):375-381. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.4.375>.
 52. Bytautiene E, Vedernikov YP, Saade GR, et al. Degranulation of uterine mast cell modifies contractility of isolated myometrium from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(5):1705-1710. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.04.008>.
 53. Mitani R, Maeda K, Fukui R, et al. Production of human mast cell chymase in human myometrium and placenta in cases of normal pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;101(2):155-160. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(01\)00546-2](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(01)00546-2).
 54. Gomez-Lopez N, StLouis D, Lehr MA, et al. Immune cells in term and preterm labor. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(6):571-581. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.46>.
 55. Ulbjerg N, Ulmsten U. 3 The physiology of cervical ripening and cervical dilatation and the effect of abortifacient drugs. *Baillier Clin Obstet Gynaecol*. 1990;4(2):263-282. [https://doi.org/10.1016/s0950-3552\(05\)80226-3](https://doi.org/10.1016/s0950-3552(05)80226-3).
 56. Hashizume M, Hayakawa N, Suzuki M, Mihara M. IL-6/sIL-6R trans-signalling, but not TNF-alpha induced angiogenesis in a HUVEC and synovial cell co-culture system. *Rheumatol Int*. 2009;29(12):1449-1454. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0885-8>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Ольга Валентиновна Прохорова — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург. **E-mail:** prokhorova-ov@yandex.ru.

Анна Александровна Олина — д-р мед. наук, профессор, первый заместитель директора. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** olina29@mail.ru.

Olga V. Prokhorova — MD, PhD, Assistant Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia. **E-mail:** prokhorova-ov@yandex.ru.

Anna A. Olina — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Deputy Director. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** olina29@mail.ru.