

УДК 618.39-021.3-039.41

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD62675>

Особенности регуляции функциональной активности периферических В-лимфоцитов у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе

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

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова, Иваново, Россия

Обоснование. Частота привычного невынашивания беременности составляет до 5 % среди всех желанных беременностей и обусловлена в основном иммунологическими нарушениями. Дисфункция в регуляции функциональной активности В-лимфоцитов является патогенетическим звеном многих акушерских осложнений, в том числе привычного невынашивания.

Цель — выявить особенности регуляции функциональной активности периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Материалы и методы. Обследованы 88 женщин в возрасте 18–40 лет на сроке 5–12 недель беременности. Основную группу составили 36 пациенток с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования и привычным невынашиванием беременности в анамнезе, в контрольную группу вошли 28 женщин с неосложненным течением беременности, в группу сравнения — 24 первобеременные пациентки с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание BAFF и APRIL. Методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител в периферической крови оценивали содержание CD19⁺BAFFR⁺ В-лимфоцитов в лимфоцитарном гейте. Экспрессию мРНК Akt исследовали методом обратнo-транскрипционной количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. CD19⁺ В-лимфоциты выделяли методом прямой магнитной сепарации.

Результаты. В основной группе отмечено увеличение количества рецепторов к BAFF на периферических CD19⁺ В-лимфоцитах и снижение сывороточной концентрации BAFF по сравнению с показателями в остальных группах. Наблюдалась также выраженная тенденция к снижению сывороточного уровня APRIL у пациенток в основной группе и группе сравнения относительно таковой у здоровых беременных. При анализе экспрессии мРНК Akt в периферических CD19⁺ В-лимфоцитах выявлена его повышенная экспрессия у пациенток основной группы.

Заключение. Угрожающий привычный выкидыш ассоциирован с недостатком регулирующего влияния BAFF и APRIL, что выражается в нарушении В-клеточного гомеостаза и ослаблении гуморальных эффекторных механизмов.

Ключевые слова: В-лимфоциты; привычное невынашивание беременности; угроза прерывания беременности; CD19⁺; BAFF; APRIL; Akt.

Как цитировать:

Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н., Куст А.В. Особенности регуляции функциональной активности периферических В-лимфоцитов у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 4. С. 73–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD62675>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD62675>

Regulation of the functional activity of peripheral B lymphocytes in pregnant women with a history of recurrent miscarriage

© Anna I. Malyshkina, Natalya Yu. Sotnikova, Dmitry N. Voronin, Alyona V. Kust

Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

BACKGROUND: The frequency of recurrent miscarriage is up to 5 % of all desired pregnancies and is mainly due to immunological disorders. Dysfunction in the regulation of the functional activity of B lymphocytes is the pathogenetic link in multiple obstetric complications, including habitual miscarriage.

AIM: The aim of this study was to characterize the regulation of the functional activity of peripheral B lymphocytes in pregnant women with threatened spontaneous miscarriage and a history of habitual miscarriage.

MATERIALS AND METHODS: We examined 88 women aged 18-40 years at a gestation period of 5-12 weeks. The main group consisted of 36 patients with threatened spontaneous miscarriage at the time of examination and a history of habitual miscarriage. The control group included 28 women with uncomplicated pregnancy. The comparison group consisted of 24 primary pregnant patients with threatened spontaneous abortion at the time of examination. BAFF and APRIL levels in the blood serum were determined by enzyme immunoassay. The content of CD19⁺BAFFR⁺ B lymphocytes in the lymphocyte gate was evaluated in the peripheral blood by flow cytometry using monoclonal antibodies. Akt mRNA expression was assessed using real-time reverse-transcription quantitative polymerase chain reaction. CD19⁺ B lymphocytes were isolated by direct magnetic separation.

RESULTS: In the main group, there was an increase in expression of BAFF receptors on peripheral CD19⁺ B lymphocytes and a decrease in the serum BAFF concentration compared to the parameters in the other study groups. We also found a pronounced trend towards a decrease in the serum APRIL level in the main and comparison groups of patients compared to healthy pregnant women. Besides, Akt mRNA expression in peripheral CD19⁺ B lymphocytes was increased in the main group.

CONCLUSIONS: Threatened habitual abortion is associated with the deficit of the regulatory influence of BAFF and APRIL, which is expressed in the disruption of B cell homeostasis and the weakening of humoral effector mechanisms.

Keywords: B-lymphocytes; recurrent miscarriage; threatened abortion; CD19⁺; BAFF; APRIL; Akt.

To cite this article:

Malyshkina AI, Sotnikova NYu, Voronin DN, Kust AV. Regulation of the functional activity of peripheral B lymphocytes in pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(4):73–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD62675>

ОБОСНОВАНИЕ

Невынашивание беременности до настоящего времени остается актуальной проблемой. Частота этого осложнения варьирует от 10 до 25 % [1]. При этом существует около 2–5 % супружеских пар, в которых потери беременности происходят неоднократно — это явление называется привычным невынашиванием беременности [2]. В последние годы внимание ученых привлекают иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности, которые выявляют в различных звеньях иммунной системы и занимают первое место в этиологии необъяснимых репродуктивных потерь [3]. В-лимфоциты играют важную роль во время неосложненной беременности посредством реакций гуморального иммунитета и выработки антител. В то же время В-клетки могут вызывать различные акушерские осложнения, такие как самопроизвольный выкидыш, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, мертворождение и преждевременные роды вследствие выработки аутоантител [4].

К 13-му члену суперсемейства факторов некроза опухоли (TNFSF) относятся два растворимых лиганда, которые участвуют в развитии В-лимфоцитов, BAFF (фактор активации В-клеток, или TNFSF13B) и APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию, или TNFSF13). Эти два лиганда передают сигнал через три рецептора: специфичный рецептор BAFF (BAFF-R) и рецепторы, распознающие как BAFF, так и APRIL, — TAC1 (трансмембранный активатор-1 и модулятор кальция и лиганд циклофилина, взаимодействующий с CD267) и BCMA (антиген созревания В-клеток, CD269) [5].

Все три рецептора BAFF экспрессируются преимущественно на В-лимфоцитах, тогда как TAC1 присутствует как на В-клетках, так и на активированных Т-лимфоцитах. BAFF-R также может быть обнаружен на регуляторных и активированных Т-лимфоцитах. Связываясь с этими рецепторами, BAFF опосредует активацию канонического ядерного фактора каппа — усилителя легкой цепи активированных В-клеток (NF-κB), неканонического NF-κB, N-концевой киназы c-Jun (JNK), внеклеточного сигнала регулируемой киназы (ERK) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) — протеинкиназы В (Akt) передачи сигналов [5].

После связывания с BAFF-R, BAFF активирует Akt и киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (Erk), в зависимости от IκB-киназы (IKK) -1 в первичных В-клетках, тем самым способствуя выживанию В-клеток [6], а также влияет на физиологическую активацию Т-клеток посредством активации сигнального пути PI3K-Akt, который отражает один из патологических механизмов аутоиммунных заболеваний, опосредованных Т-лимфоцитами [5].

BAFF поддерживает гомеостаз В-клеточного звена иммунитета, действуя как фактор выживания

и адаптации для В-лимфоцитов, начиная с переходной стадии развития, в то время как APRIL действует на более поздней стадии, модулируя функцию и выживаемость В-клеток после контакта с антигеном, а также участвует в создании и выживании долгоживущих плазматических клеток в костном мозге [7]. Оба цитокина способствуют формированию гуморальных эффекторных механизмов.

Повышенные уровни BAFF и APRIL в сыворотке крови ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями и коррелируют с их тяжестью и уровнями патогенных аутоантител [7]. Так, повышенный уровень BAFF и APRIL отмечен у пациентов с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, сахарный диабет [8], системная склеродермия и др. [9].

В настоящее время представлены лишь единичные данные о содержании BAFF при рецидивирующей потере беременности: у пациенток с повторным самопроизвольным выкидышем его уровень в децидуальной оболочке и трофобласте был существенно снижен по сравнению со здоровыми беременными [10]. Показано, что при беременности, осложненной задержкой роста плода, сывороточный уровень BAFF также был снижен [11]. Литературные данные о содержании APRIL при беременности в настоящее время отсутствуют.

Цель работы — выявить особенности регуляции функциональной активности периферических В-лимфоцитов у женщин в 5–12 недель беременности с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова обследованы 88 женщин в возрасте 18–40 лет на сроке 5–12 недель беременности. Основную группу составили 36 пациенток с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования и привычным невынашиванием беременности в анамнезе, в контрольную группу вошли 28 женщин с неосложненным течением беременности, в группу сравнения — 24 первобеременные пациентки с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования. Критерии исключения из исследования: хромосомные перестройки кариотипов супругов, установленные на прегравидарном этапе, аутоиммунные заболевания, тяжелые аллергические реакции, обострение хронических заболеваний и острые воспалительные заболевания, тяжелая экстрагенитальная патология. Материалом исследования служила периферическая венозная кровь, забор которой производили при поступлении в стационар до начала сохраняющей терапии. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание BAFF и APRIL, методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител — содержание CD19⁺BAFFR⁺ В-лимфоцитов в лимфоцитарном гейте.

Концентрированную популяцию CD19⁺ В-лимфоцитов получали методом прямой магнитной сепарации с использованием магнитных частиц DETACHBEAD CD19 (Invitrogen). Из CD19⁺ В-лимфоцитов выделяли тотальную РНК стандартным феноловым методом, затем РНК переводили в комплементарную ДНК с помощью коммерческого набора производства ООО «Фрактал Био» (Санкт-Петербург, Россия). В полученных образцах определяли уровень экспрессии мРНК Akt методом обратнo-транскрипционной количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Все результаты по экспрессии изучаемых генов представлены как нормализованное относительно уровня экспрессии мРНК гена домашнего хозяйства (β_2 -микроглобулин) количество копий пар специфического гена в образце $\times 10^4$ /мкл.

Все обследуемые подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» от 21.11.2018.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи прикладных лицензионных программ: Microsoft Office 2010, Statistica for Windows 13.0. Данные на нормальность распределения проверяли с применением критериев Колмогорова и Шапиро – Уилка. Количественное описание величин производили в виде средней величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Статистически значимые различия оценивали по критерию Стьюдента и Мана – Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследуемые женщины были сопоставимы по возрасту, экстрагенитальной патологии, становлению менструальной функции. Женщины с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе в структуре экстрагенитальной патологии чаще имели заболевания щитовидной железы и анемию, а также состояли в браке с супругом более

старшего возраста ($p < 0,05$) по сравнению с остальными обследуемыми. При анализе детских заболеваний оперативных (экстрагенитальных и генитальных) вмешательств, аллергических реакций в анамнезе среди женщин обследуемых групп значимые различия выявлены не были. У женщин основной группы по сравнению с остальными обследованными в анамнезе чаще отмечены хронический эндометрит, инфекции, передаваемые половым путем, выскабливания полости матки, неразвивающиеся беременности, самопроизвольные выкидыши ($p < 0,05$) во всех случаях. У женщин с угрожающим спорадическим выкидышем в анамнезе чаще наблюдалось первичное и вторичное бесплодие по сравнению с остальными обследуемыми. Клинические проявления угрожающего самопроизвольного выкидыша были более выражены у первобеременных с угрожающим самопроизвольным выкидышем: частота кровянистых выделений среди обследуемых основной группы составила 8,5 %, а группы сравнения — 70,8 % ($p < 0,05$). При этом признаки отслойки плодного яйца по данным ультразвукового исследования органов малого таза встречались в 18,2 % случаев в основной группе и в 50 % в группе сравнения. Расширение внутреннего зева цервикального канала зафиксировано только среди женщин группы сравнения (13,04 % случаев).

Анализ данных иммунологического обследования показал, что у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования и привычным невынашиванием беременности в анамнезе увеличено содержание рецепторов к BAFF на периферических CD19⁺ В-лимфоцитах по сравнению с пациентками контрольной группы и первобеременными с угрозой прерывания (см. табл.). Сывороточный уровень BAFF, напротив, оказался ниже у пациенток основной группы по сравнению со здоровыми беременными и первобеременными с угрожающим спорадическим выкидышем. Разница в сывороточной концентрации BAFF между группой сравнения и контрольной группой была статистически значимой. Значимых различий в содержании APRIL в периферической крови в исследуемых группах выявлено не было, но наблюдалась выраженная тенденция

Таблица. Характеристика показателей функциональной активности В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе

Показатель	Контрольная группа (n = 28)	Основная группа (n = 36)	Группа сравнения (n = 24)
BAFF-R, %	95,3 ± 0,5	97,89 ± 0,30 $p_1 = 0,0001$	95,41 ± 0,94 $p_2 = 0,02$
BAFF, нг/мл	1,5 ± 0,1	1,3 ± 0,05 $p_1 = 0,03$	1,9 ± 0,21 $p_2 = 0,01$
APRIL	1,2 ± 0,8	0,34 ± 0,06	0,31 ± 0,43
мРНК Akt	0,10 ± 0,06	1,39 ± 0,92 $p_1 < 0,05$	0,24 ± 0,06 $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий между основной и контрольной группами; p_2 — уровень статистической значимости различий между группой сравнения и контрольной группой.

к снижению уровня APRIL у пациенток основной группы и группы сравнения относительно показателя здоровых беременных во всех случаях.

При анализе экспрессии мРНК Akt в периферических CD19⁺ В-лимфоцитах установлено, что для женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования характерно повышение его уровня по сравнению со здоровыми беременными и первобеременными пациентками с угрозой прерывания беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время появились единичные данные, что В-лимфоциты могут играть непосредственную роль в патогенезе привычного невынашивания [12]. Способствуя выживанию и созреванию В-клеток, BAFF активно участвует в гомеостазе всего пула В-лимфоцитов в физиологических условиях. В то же время представлены данные, что повышенная активация В-клеток ведет к избыточному образованию плазматических клеток и потенцированию гуморальных реакций, что может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний [13]. Кроме того, взаимодействие BAFF/BAFF-R активирует сигнальный путь PI3K-Akt, что обуславливает повышение жизнеспособности и активации Т-лимфоцитов, которые, как было доказано, непосредственно вовлечены в механизмы развития привычного невынашивания. Таким образом, BAFF не только задействован в поддержании гомеостаза В-клеточного звена иммунитета, но и является важным фактором патогенеза привычного невынашивания беременности.

Повышенный уровень BAFF-R у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности может отражать усиленную готовность к дифференцировке В-лимфоцитов, а одновременное снижение сывороточной концентрации BAFF может свидетельствовать либо об ускоренном связывании лиганда с рецептором, либо о нарушении гомеостаза как В-, так и Т-клеточного звена иммунитета. Снижение сывороточного уровня APRIL у женщин с угрожающей потерей беременности (как у первобеременных, так и в группе привычного невынашивания), вероятно, указывает на пониженную выживаемость зрелых высокоэффекторных форм В-лимфоцитов.

Путь PI3K/AKT в последнее время привлекает к себе все большее внимание исследователей, поскольку он играет решающую роль в регуляции различных клеточных функций, включая метаболизм, рост, пролиферацию, выживание, транскрипцию и синтез белка. [14]. Известно, что благополучная беременность ассоциирована с достаточным уровнем релаксина, вырабатываемом желтым телом, маткой, децидуальной тканью, плацентой. Недостаток данного гормона связан с угрозой прерывания как первой, так и повторной беременности за счет некроза и апоптоза цитотрофобласта [15]. Повышенная экспрессия мРНК Akt в периферических CD19⁺ В-лимфоцитах у женщин с привычным невынашиванием беременности, зарегистрированная нами, может являться отражением усиления функциональной активности В-клеток, связанной с реакцией на плодовые антигены, попадающие в кровоток матери. Схожие, однако, менее выраженные изменения происходили и при угрожающем выкидыше у первобеременных.

В то же время при нормальной беременности описана гормонально обусловленная В-клеточная лимфопения, сопровождающаяся меньшим количеством BAFFR и, соответственно, повышенным уровнем циркулирующего BAFF, необходимого для дифференцировки незрелых переходные В-клеток в наивные зрелые [16]. По нашим данным, у женщин с угрожающим самопроизвольным спорадическим и привычным выкидышем отмечались В-клеточный лимфоцитоз наряду с выраженным снижением доли зрелых наивных В-лимфоцитов, что может отражать повышенную экспрессию BAFFR и сниженную сывороточную концентрацию BAFF. Зрелые наивные В-клетки дают начало высокоэффекторным субпопуляциям, клеткам памяти и плазматическим клеткам. Возможный дефицит плазматических клеток как основных продуцентов антител может быть обусловлен в том числе и дефицитом APRIL и, вероятно, приводит к недостаточному обеспечению иммунной толерантности материнского организма в ответ на полуаллогенный плод.

Таким образом, угрожающий привычный выкидыш у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе ассоциирован с нарушением регулирующего влияния BAFF и APRIL, что выражается в изменении В-клеточного гомеостаза и ослаблении регуляции гуморальных эффекторных механизмов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Комилжанова Д.К. Роль антифосфолипидного синдрома в профилактике невынашивания беременности // Биология и интегративная медицина. 2017. № 5. С. 21–27.
2. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В. и др. Роль иммунных механизмов в патогенезе привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2016. № 7. С. 5–10. DOI: 10.18565/aig.2016.7.5-10
3. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю. и др. Роль CD178⁺ мононуклеарных клеток в развитии угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и привычным невынашиванием в анамнезе // Акушерство и гинекология. 2020. № 5. С. 70–77. DOI: 10.18565/aig.2020.5.70-77
4. Lima J., Cambridge G., Vilas-Boas A. et al. Serum markers of B-cell activation in pregnancy during late gestation, delivery, and the

postpartum period // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019. Vol. 81. No. 3. P. e13090. DOI: 10.1111/aji.13090

5. Hu S., Wang R., Zhang M. et al. BAFF promotes T cell activation through the BAFF-BAFF-R-PI3K-Akt signaling pathway // *Biomed. Pharmacother.* 2019. Vol. 114. P. 108796. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108796

6. Zheng N., Wang D., Ming H. et al. BAFF promotes proliferation of human mesangial cells through interaction with BAFF-R // *BMC Nephrol.* 2015. Vol. 16. P. 72. DOI: 10.1186/s12882-015-0064-y

7. Samy E., Wax S., Huard B. et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases // *Int. Rev. Immunol.* 2017. Vol. 36. No. 1. P. 3–19. DOI: 10.1080/08830185.2016.1276903

8. Matsuda Y., Haneda M., Kadomatsu K., Kobayashi T. A proliferation-inducing ligand sustains the proliferation of human naïve (CD27⁻) B cells and mediates their differentiation into long-lived plasma cells *in vitro* via transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor and B-cell mature antigen // *Cell. Immunol.* 2015. Vol. 295. No. 2. P. 127–136. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.02.011

9. Xu J., Luo X., Qu S. et al. B cell activation factor (BAFF) induces inflammation in the human fallopian tube leading to tubal pregnancy // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019. Vol. 19. No. 1. P. 169. DOI: 10.1186/s12884-019-2324-5

10. Guo W.J., Qu X., Yang M.X. et al. Expression of BAFF in the trophoblast and decidua of normal early pregnant women and

patients with recurrent spontaneous miscarriage // *Chin. Med. J. (Engl).* 2008. Vol. 121. No. 4. P. 309–315.

11. Фролова М.В. Особенности продукции и рецепции BAFF при беременности, осложненной задержкой роста плода // *Российский иммунологический журнал.* 2016. Т. 19. № 2 (1). С. 215–216.

12. Danaii S., Ghorbani F., Ahmadi M. et al. IL-10-producing B cells play important role in the pathogenesis of recurrent pregnancy loss // *Int. Immunopharmacol.* 2020. Vol. 87. P. 106806. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106806

13. Chan C.T., Lieu M., Sobey C.G. et al. Diagnosing and treating hypertensive disorders of pregnancy? The answer may now be less BAFF-ling // *Hypertension.* 2017. Vol. 70. No. 5. P. 884–886. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09849

14. Jiang N., Dai Q., Su X. et al. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior // *Mol. Biol. Rep.* 2020. Vol. 47. No. 6. P. 4587–4629. DOI: 10.1007/s11033-020-05435-1

15. Ogunleye O., Campo B., Herrera D. et al. Relaxin confers cytotrophoblast protection from hypoxia-reoxygenation injury through the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase B cell survival pathway // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017. Vol. 312. No. 4. P. R559–R568. DOI: 10.1152/ajpregu.00306.2016

16. Lima J., Cambridge G., Vilas-Boas A. et al. Serum markers of B-cell activation in pregnancy during late gestation, delivery, and the postpartum period // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019. Vol. 81. No. 3. P. e13090. DOI: 10.1111/aji.13090

REFERENCES

- Komilzhanova DK. The role of antiphospholipid syndrome in the prevention of miscarriage. *Biology and Integrative Medicine.* 2017;(5):21–27. (In Russ.)
- Dobrokhotova YuE, Gankovskaya LV, Bakhareva IV, et al. Role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;(7):5–10. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2016.7.5-10
- Batrak NV, Malyshkina AI, Sotnikova NYU, et al. The role of cd178⁺ mononuclear cells in the development of threatened late abortion in women with first-trimester threatened pregnancy interruption and a history of recurrent miscarriage. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;(5):70–77. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.5.70-77
- Lima J., Cambridge G., Vilas-Boas A. et al. Serum markers of B-cell activation in pregnancy during late gestation, delivery, and the postpartum period. *Am J Reprod Immunol.* 2019;81(3):e13090. DOI: 10.1111/aji.13090
- Hu S, Wang R, Zhang M, et al. BAFF promotes T cell activation through the BAFF-BAFF-R-PI3K-Akt signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;114:108796. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108796
- Zheng N, Wang D, Ming H, et al. BAFF promotes proliferation of human mesangial cells through interaction with BAFF-R. *BMC Nephrol.* 2015;16:72. DOI: 10.1186/s12882-015-0064-y
- Samy E, Wax S, Huard B, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases. *Int Rev Immunol.* 2017;36(1):3–19. DOI: 10.1080/08830185.2016.1276903
- Matsuda Y, Haneda M, Kadomatsu K, Kobayashi T. A proliferation-inducing ligand sustains the proliferation of human naïve (CD27⁻) B cells and mediates their differentiation into long-lived plasma cells *in vitro* via transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor and B-cell mature antigen. *Cell Immunol.* 2015;295(2):127–136. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.02.011
- Xu J, Luo X, Qu S, et al. B cell activation factor (BAFF) induces inflammation in the human fallopian tube leading to tubal pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):169. DOI: 10.1186/s12884-019-2324-5
- Guo WJ, Qu X, Yang MX, et al. Expression of BAFF in the trophoblast and decidua of normal early pregnant women and patients with recurrent spontaneous miscarriage. *Chin Med J (Engl).* 2008;121(4):309–315.
- Frolova MV. The character of baff production and reception during pregnancy complicated intrauterine growth retardation. *Russian journal of immunology.* 2016;19(2(1)):215–216. (In Russ.)
- Danaii S, Ghorbani F, Ahmadi M, et al. IL-10-producing B cells play important role in the pathogenesis of recurrent pregnancy loss. *Int Immunopharmacol.* 2020;87:106806. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106806
- Chan CT, Lieu M, Sobey CG, et al. Diagnosing and treating hypertensive disorders of pregnancy? The answer may now be less BAFF-ling. *Hypertension.* 2017;70(5):884–886. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09849
- Jiang N, Dai Q, Su X, et al. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior. *Mol Biol Rep.* 2020;47(6):4587–4629. DOI: 10.1007/s11033-020-05435-1
- Ogunleye O, Campo B, Herrera D, et al. Relaxin confers cytotrophoblast protection from hypoxia-reoxygenation injury through the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase B cell survival pathway. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(4):R559–R568. DOI: 10.1152/ajpregu.00306.2016
- Lima J, Cambridge G, Vilas-Boas A, et al. Serum markers of B-cell activation in pregnancy during late gestation, delivery, and the postpartum period. *Am J Reprod Immunol.* 2019;81(3):e13090. DOI: 10.1111/aji.13090

ОБ АВТОРАХ

Анна Ивановна Малышкина, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1145-0563>;
e-mail: anna_im@mail.ru

Наталья Юрьевна Сотникова, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0608-0692>;
e-mail: niimid.immune@mail.ru

Дмитрий Николаевич Воронин, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2836-8694>;
e-mail: niimid.immune@mail.ru

***Алена Валерьевна Куст**;
адрес: Россия, 153045, Иваново, ул. Победы, д. 20;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1355-7225>;
e-mail: avkMD@yandex.ru

AUTHORS INFO

Anna I. Malyshkina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1145-0563>;
e-mail: anna_im@mail.ru

Natalya Yu. Sotnikova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0608-0692>;
e-mail: niimid.immune@mail.ru

Dmitry N. Voronin, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2836-8694>;
e-mail: niimid.immune@mail.ru

***Alyona V. Kust**;
address: 20 Pobedy Str., Ivanovo, 153045, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1355-7225>;
e-mail: avkMD@yandex.ru