

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2026 • ТОМ 20 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2026 Vol. 20 No 2

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-niig.ru.



Дисрегуляция иммунной системы при преэклампсии: современный взгляд на роль регуляторных Т-клеток и активацию системы комплемента

Н.С. Степанян¹, Ю.В. Корж¹, Н.Г. Иванисова¹, А.Г. Рамазанов¹,
И.А. Парагян¹, К.Ш. Эминова¹, Л.А. Рустамхан¹, Э.Э. Яхияева¹,
Э.М.Р. Мирза¹, С.С. Ершова¹, А.Д. Каракаев¹, Н.М. Романова¹,
Л.М. Долгиева¹, В.А. Кононенко²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29;

²ГАУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр»; Россия, 344000 Ростов-на-Дону, Пушкинская ул., д. 127

Для контактов: Наринэ Сергеевна Степанян, e-mail: mff5475485@gmail.com

Резюме

Преэклампсия (ПЭ) – это осложнение беременности, характеризующееся артериальной гипертензией, протеинурией и полиорганной дисфункцией. Настоящий обзор посвящен анализу данных о роли дисрегуляции иммунной системы в патогенезе ПЭ, с акцентом на двух ключевых компонентах: нарушении функции регуляторных Т-клеток (англ. regulatory T cells, Treg) и гиперактивации системы комплемента. В норме беременность сопровождается формированием иммунной толерантности к полуаллогенному плоду, центральным элементом которой является пул специфичных к отцовским антигенам Treg. При ПЭ наблюдается количественный и функциональный дефицит Treg, что приводит к нарушению их баланса и пролиферации в сторону провоспалительных Th17-клеток (англ. T-helper 17 cells; Т-хелперы 17-го типа), что приводит к системному воспалению. Параллельно с этим происходит чрезмерная активация системы комплемента, о чем свидетельствует повышение уровней анафилатоксинов (C3a, C5a) и формированием мембраноатакующего комплекса (C5b-9) в крови и плацентарной ткани. Эти компоненты повреждают трофобласт и эндотелий, усугубляя плацентарную дисфункцию. Ключевым моментом является наличие двунаправленного взаимодействия между данными системами. Активация рецепторов анафилатоксинов компонентов комплемента C3a и C5a (англ. anaphylatoxin receptors C3a, C5a, C3aR/C5aR) дестабилизирует Treg и подавляет их супрессорную функцию, а дефицит Treg, в свою очередь, ослабляет контроль над процессами активации комплемента, в том числе из-за снижения выработки противовоспалительных цитокинов – интерлейкина (англ. interleukin, IL) IL-10, трансформирующего фактора роста-бета (англ. transforming growth factor-beta, TGF-β). Формирующийся порочный круг патогенеза иммунной дисрегуляции ложится в основу нарушения процессов плацентации, системной эндотелиальной дисфункции и клинической манифестации ПЭ. Понимание этих взаимосвязанных механизмов открывает перспективы для разработки новых таргетных стратегий, направленных на восстановление баланса Treg и подавление патологической активности комплемента с целью профилактики ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, ПЭ, иммунная дисрегуляция, беременность, регуляторные Т-клетки, Treg, система комплемента, иммунология беременности, активация комплемента, иммунная толерантность, плацентация, иммунный гомеостаз

Для цитирования: Степанян Н.С., Корж Ю.В., Иванисова Н.Г., Рамазанов А.Г., Парагян И.А., Эминова К.Ш., Рустамхан Л.А., Яхияева Э.Э., Мирза Э.М.Р., Ершова С.С., Каракаев А.Д., Романова Н.М., Долгиева Л.М., Кононенко В.А. Дисрегуляция иммунной системы при преэклампсии: современный взгляд на роль регуляторных Т-клеток и активацию системы комплемента. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;20(2):363–379. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.692>.

Immune system dysregulation in preeclampsia: a contemporary viewpoint on the role of regulatory T cells and complement activation

Narine S. Stepanyan¹, Yulia V. Korzh¹, Natalia G. Ivanisova¹, Abdulla G. Ramazanov¹, Irina A. Paragyan¹, Karina Sh. Eminova¹, Lema A. Rustamkhan¹, Elvina E. Yakhiyaeva¹, Elvira M.R. Mirza¹, Sofia S. Ershova¹, Amin D. Karakaev¹, Natela M. Romanova¹, Lema M. Dolgieva¹, Veronika A. Kononenko²

¹Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
29 Nahichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia;

²Regional Consultative and Diagnostic Center; 127 Pushkinskaya Str., Rostov-on-Don 344000, Russia

Corresponding author: Narine S. Stepanyan, e-mail: mff5475485@gmail.com

Abstract

Preeclampsia (PE) is a pregnancy complication characterized by arterial hypertension, proteinuria, and multi-organ dysfunction. This review is dedicated to analyzing data on the role of immune system dysregulation in PE pathogenesis, by focusing on two key components: impaired regulatory T cells (Treg) function and hyperactivation of the complement system. Under normal conditions, pregnancy involves the establishment of immune tolerance to the semi-allogeneic fetus, a central element of which is presented by a pool of paternal antigen-specific Tregs. In PE, a Treg quantitative and functional deficiency is observed, leading to an imbalance and a shift towards the proliferation of pro-inflammatory Th17 cells (T-helper 17 cells), which in turn causes systemic inflammation. Concurrently, there is an excessive activation of the complement system, evidenced by elevated anaphylatoxins level (C3a, C5a) and the formation of the membrane attack complex (C5b-9) in the blood and placental tissue. These components damage the trophoblast and endothelium, exacerbating placental dysfunction. A critical insight is the existence of a bidirectional crosstalk between these systems. The activation of anaphylatoxin receptors of complement components C3a and C5a (anaphylatoxin receptors C3a, C5a, C3aR/C5aR) destabilizes Tregs and interferes with their suppressive function, while the Treg deficiency, in turn, weakens the control over complement activation processes, partly due to reduced production of anti-inflammatory cytokines – interleukin-10 (IL-10), transforming growth factor-beta (TGF-β). This self-perpetuating cycle of immune dysregulation underlies the impairment of placentation, systemic endothelial dysfunction, and PE clinical manifestation. Understanding these interconnected mechanisms opens prospects for developing novel targeted strategies aimed at restoring the Treg balance and suppressing pathological complement activity to prevent PE.

Keywords: preeclampsia, PE, immune dysregulation, pregnancy, regulatory T cells, Treg, complement system, pregnancy immunology, complement activation, immune tolerance, placentation, immune homeostasis

For citation: Stepanyan N.S., Korzh Yu.V., Ivanisova N.G., Ramazanov A.G., Paragyan I.A., Eminova K.Sh., Rustamkhan L.A., Yakhiyaeva E.E., Mirza E.M.R., Ershova S.S., Karakaev A.D., Romanova N.M., Dolgieva L.M., Kononenko V.A. Immune system dysregulation in preeclampsia: a contemporary viewpoint on the role of regulatory T cells and complement activation. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;20(2):363–379. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.692>.

Введение / Introduction

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное осложнение беременности, одним из основных проявлений которого является артериальная гипертензия (АГ), возникающее во время беременности, которое является причиной повышения показателей перинатальной заболеваемости. АГ, диагностическим критерием которой является повышение артериального давления (АД) свыше 140/90 мм рт. ст., одна из наиболее распространенных патологий у беременных и встречается у 10–30 % пациентов данной группы. Осложнения данной патологии вносят немалый вклад (около 20–30 %) в структуру материнской смертности [1]. На фоне АГ значительно возрастает риск плацентарной недостаточности,

отслойки плаценты, эклампсии, а в отдаленном периоде у женщин повышается вероятность развития сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [2]. Согласно современным статистическим данным, ее распространенность в мире составляет от 2 до 9 % всех беременностей, а в Российской Федерации гипертензивные осложнения, в том числе ПЭ, являются четвертой ведущей причиной материнской и перинатальной смертности [3, 4].

Патогенез данного состояния характеризуется мультисистемностью, включающей АГ, протеинурию и полиорганную дисфункцию, а также, по данным современных исследований, дисрегуляцию иммунной системы [4]. Уникальность процесса беременности заключается в необходимости обязательного установления иммун-

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Преэклампсия (ПЭ) – это серьезное осложнение, возникающее во время беременности, в основе которого лежит плацентарная дисфункция и системное воспаление.
- ▶ Нормальная беременность характеризуется формированием иммунной толерантности к полуаллогенному плоду, важную роль в которой играют регуляторные Т-клетки (Treg).
- ▶ Система комплемента является компонентом врожденного иммунитета, и ее активация наблюдается при различных патологических процессах.

Что нового дает статья?

- ▶ При ПЭ наблюдается количественный и функциональный дефицит Treg, приводящий к дисбалансу в экспрессии данных клеток в сторону Т-хелперов 17-го типа (Th17) и системному воспалению.
- ▶ Происходит гиперактивация системы комплемента с повышением уровней C3a, C5a и мембраноатакующего комплекса (C5b-9), что напрямую повреждает трофобласт и эндотелий.
- ▶ Существует двунаправленное взаимодействие между Treg и системой комплемента: активация рецепторов C3a и C5a (C3aR/C5aR) подавляет функцию Treg, а дефицит Treg ослабляет контроль над активацией комплемента. Формируется порочный круг иммунной дисрегуляции, лежащий в основе дефектной плацентации и клинической манифестации ПЭ.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Открываются перспективы для разработки новых таргетных стратегий, направленных на восстановление баланса Treg и подавление патологической активности комплемента.
- ▶ Данные о взаимосвязи иммунных нарушений могут способствовать поиску новых биомаркеров для ранней диагностики и оценки риска ПЭ.
- ▶ Иммуномодулирующая терапия, нацеленная на разрыв порочного круга, может стать новым подходом к профилактике ПЭ.

ной толерантности к полуаллогенному плоду, который экспрессирует отцовские антигены [5]. Согласно современной классификации, существует 2 патогенетических варианта ПЭ: ранняя (≤ 34 недель), в основе которой лежит плацентарный фактор – нарушение процесса инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий, и поздняя (> 34 недель), которая может развиваться и протекать как метаболический синдром [6]. Центральное место в этом процессе занимают регуляторные Т-клетки (англ. regulatory T cells, Treg) и субпопуляция CD4+CD25+FOXP3+ Т-лимфоцитов, которые подавляют иммунный ответ [7, 8].

Во время беременности происходит накопление Treg, специфичных к отцовским антигенам, о чем говорится в обзорных работах S. Saito с соавт. [5] и S. Tsuda с соавт. [7]. При ПЭ наблюдается нарушение данного механизма. Отмечается недостаточная пролиферация Treg, что приводит к дисбалансу иммунного ответа и неадекватному контролю над провоспалительными реакциями [3, 7]. Снижение количества и функциональной активности Treg способствует дифференцировке провоспа-

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Preeclampsia (PE) is a serious pregnancy complication rooted in placental dysfunction and systemic inflammation.
- ▶ Physiological pregnancy is characterized by the expansion of paternal antigen-specific regulatory T cells (Tregs), which maintain immune homeostasis at the maternal-fetal interface.
- ▶ The complement system, a key arm of innate immunity, is activated in various pathological processes.

What are the new findings?

- ▶ In PE, Tregs quantitative and functional deficit is observed, leading to imbalanced level of these cells skewed towards type 17 T-helper subset (Th17) and systemic inflammation.
- ▶ There is hyperactivation of the complement system, evidenced by elevated levels of C3a, C5a, and the membrane attack complex (C5b-9), which directly damages the trophoblast and endothelium.
- ▶ A critical finding is the bidirectional crosstalk between Tregs and the complement system: C3a and C5a receptors (C3aR/C5aR) activation suppresses Treg function, whereas Treg deficiency weakens control over complement activation. A vicious cycle of immune dysregulation is established, underpinning defective placentation and PE clinical manifestation.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ New targeted strategies aimed at restoring Treg balance and suppressing pathological complement activity are now being developed.
- ▶ Insights into the immune mechanisms may contribute to developing new biomarkers for PE early diagnosis and risk assessment.
- ▶ Immunomodulatory therapy targeting this vicious cycle could become a novel approach for PE prevention.

лительных Т-хелперов 1-го (Th1) и 17-го (Th17) типов, а также дефициту противовоспалительного цитокина – интерлейкина (англ. interleukin, IL) IL-10, что в совокупности вызывает системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию [9, 10]. Параллельно с дисфункцией Treg при ПЭ происходит нарушение в работе другого ключевого иммунного звена – системы комплемента.

Компонент комплемента C1q, имеющий сложную структуру и взаимодействующий с различными рецепторами, играет важную роль в поддержании гомеостаза и является связующим звеном врожденного и адаптивного иммунитета [11]. Нарушение работы системы комплемента вносит свой вклад в патологический процесс при ПЭ, усиливая воспалительные и повреждающие реакции трансплацентарного барьера. Иммунные нарушения при ПЭ затрагивают также и другие клеточные популяции. В децидуальной оболочке присутствуют CD8+ Т-клетки памяти, которые способны распознавать фетальные антигены, такие как человеческий лейкоцитарный антиген С (англ. human leukocyte antigen C, HLA-C), экспрессируемые трофобластами. В норме их цитоток-

сическая активность подавляется за счет экспрессии ко-ингибиторных молекул, включая рецептор программируемой клеточной гибели-1 (англ. programmed cell death protein 1, PD-1). Однако при ПЭ экспрессия PD-1 в прошедших пролиферацию CD8+ Т-клетках памяти снижена, что потенциально может приводить к их активации и способствовать повреждению трофобласта [12].

Стоит подчеркнуть высокую клиническую и патогенетическую гетерогенность ПЭ. Современные классификации, которые учитывают лишь сроки манифестации и клинические проявления, чаще всего не в полной мере отражают лежащие в основе ПЭ молекулярно-иммунологические механизмы [13]. Помимо этого, в клинической практике тяжелые формы ПЭ могут развиваться у женщин, не имеющих очевидных факторов риска, что указывает на важность изучения генетических, эпигенетических и иммунологических предрасположенностей, которые могут реализовываться на фоне беременности [13]. Это делает актуальным углубленное изучение ключевых патогенетических осей, таких как дисрегуляция Treg и системы комплемента, для выявления мишеней и разработки персонализированного подхода к лечению.

Цель: систематизация современных литературных данных о взаимосвязи нарушений функции регуляторных Т-клеток и активации системы комплемента в патогенезе ПЭ, а также о ключевых иммунных механизмах, лежащих в основе развития данного осложнения беременности.

Роль Т-регуляторных клеток в патогенезе преэклампсии / The role of regulatory T cells in preeclampsia pathogenesis

Одну из важных ролей в патогенезе ПЭ играет нарушение функции Treg, которые в норме являются посредниками в формировании иммунной толерантности. Физиологическая беременность характеризуется активным накоплением специфичных к отцовским антигенам Treg, которые индуцируют иммунную толерантность к полуаллогенному плоду, предотвращая его отторжение материнской иммунной системой. Однако при ПЭ в базальном децидуальном слое наблюдается снижение количества и функциональной активности клональных Treg, которые в физиологических условиях должны активно клонироваться для адекватного распознавания фетальных антигенов [10, 14]. Эти данные подтверждаются результатами метаанализа S. Green с соавт., в котором были продемонстрированы достоверно более низкие уровни Treg в периферической крови и децидуальной ткани у женщин с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными (табл. 1) [15].

Следствием дефицита Treg является нарушение баланса между регуляторными и провоспалительными популяциями лимфоцитов, что приводит к неконтролируемой активации иммунного ответа. Механизмом, усугубляющим данный дисбаланс, является наруше-

ние работы ключевого иммунорегуляторного пути программируемой клеточной гибели-1 (PD-1) и его лиганда (англ. programmed death-ligand 1, PD-L1). При ПЭ отмечается значительное снижение экспрессии PD-1 и PD-L1 в трансплацентарном барьере, что способствует дисрегуляции иммунного ответа по принципу «двойного удара», т. е. стимулируется пролиферация провоспалительных Th17-клеток и подавляется дифференцировка Treg, а также усиливается пролиферативная активность самих Treg в сторону провоспалительного Th17-фенотипа [16].

В обзорной работе P.Y. Robillard с соавт. отмечается значимость адаптации иммунной системы к отцовским антигенам, поскольку ПЭ чаще встречается в парах с коротким периодом совместного проживания, при использовании контрацептивов, а также при первой беременности или при смене партнера у многорожавших женщин [12]. Особенно наглядно роль иммунной адаптации демонстрируется в случаях применения вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорских гамет. Крупный метаанализ J.E. Schwarze с соавт. выявил статистически значимую связь между донорством ооцитов и развитием ПЭ с объединенным отношением шансов (ОШ) = 4,50 [17]. При этом, по данным E.M. Rohjopen с соавт., использование донорской спермы при внутриматочной инсеминации также ассоциируется с существенно высоким риском ПЭ (объединенное скорректированное ОШ = 1,77) [18]. Помимо нарушений иммунологической адаптации, важным фактором, способствующим развитию ПЭ, особенно ранних ее форм, является тромбофилия. Согласно данным ретроспективного исследования А.С. Антоновой с соавт., у женщин с ранней формой ПЭ чаще выявляется циркуляция антифосфолипидных антител (АФА), гипергомоцистеинемии, а также полиморфизмов генов системы фибринолиза (PAI-1, фибриноген) по сравнению с женщинами с поздней формой ПЭ и здоровыми беременными [19]. АФА оказывают комплексное воздействие, вызывая не только сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, но и напрямую воздействуя на трофобласт, индуцируя апоптоз, нарушая ангиогенез и ремоделирование спиральных артерий. Эти эффекты во многом связаны с патофизиологией иммунной дисрегуляции при ПЭ, что создает синергичный каскад, ведущий к повреждению [19].

Повышенный риск ПЭ при использовании донорских гамет в программах ВРТ предположительно может быть связан с нарушением рецепторов клеток эндометрия, а также нарушением регуляции важных факторов имплантации, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и активация децидуальных NK-клеток, что в совокупности приводит к нарушению инвазии трофобласта [20]. Низкое количество Treg связано не только с ПЭ, но и с негативным прогнозом при онкологических заболеваниях, что подчеркивает общность некоторых иммунологических механизмов

Таблица 1. Сравнительная характеристика иммунного статуса при физиологической беременности и преэклампсии.

Table 1. Comparative characteristics of immune status in normal pregnancy and preeclampsia.

Параметр Parameter	Физиологическая беременность Physiological pregnancy	Преэклампсия Preeclampsia	Патофизиологическое проявление Pathophysiological manifestation
Количество Treg Treg count	Увеличено, активная пролиферация Increased, active proliferation	Снижено (в децидуальной ткани и периферической крови) Decreased (in decidua and peripheral blood)	Нарушение иммунной толерантности Impaired immune tolerance
Функция Treg Treg function	Высокая супрессорная активность High suppressive activity	Сниженная супрессорная активность Reduced suppressive activity	Неконтролируемая активация эффекторных Т-клеток Uncontrolled effector T cell activation
Баланс Treg/Th17 Treg/Th17 balance	Смещен в сторону толерантности Tolerance-skewed	Дисбаланс в экспрессии Th17 Th17-skewed imbalance	Системное воспаление Systemic inflammation
Цитокиновый профиль Cytokine profile	Преобладание IL-10, TGF-β Predominance of IL-10, TGF-β	Снижение IL-10, TGF-β; повышение провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α) Reduced IL-10, TGF-β; increased pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF-α)	Усиление воспаления и эндотелиальной дисфункции Exacerbation of inflammation and endothelial dysfunction
Экспрессия PD-1/PD-L1 PD-1/PD-L1 expression	Высокая в трансплacentарном барьере High at the placental barrier	Значительно снижена Markedly reduced	Нарушение работы иммунных компонентов, «феномен двойного удара» [16] Impairment of immune components, the “double-hit” phenomenon [16]
Активация комплемента Complement activation	Контролируемая, локальная Controlled, local	Гиперактивация (повышение C3a, C5a, C5b-9) Hyperactivation (elevated C3a, C5a, C5b-9)	Прямое повреждение трофобласта и эндотелия Direct injury to trophoblast and endothelium

Примечание: Treg – регуляторные Т-клетки; Th17 – Т-хелперы 17-го типа; IL-10 – интерлейкин-10; TGF-β – трансформирующий фактор роста бета, противовоспалительный цитокин; PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели-1; PD-L1 – лиганд PD-1; C3a, C5a – анафилатоксины, провоспалительные фрагменты системы комплемента; C5b-9 – конечный комплекс системы комплемента, вызывающий лизис клеток.

Note: Treg – regulatory T cells; Th17 – T-helper cells type 17; IL-10 – interleukin-10; TGF-β – transforming growth factor beta, an anti-inflammatory cytokine; PD-1 – programmed cell death receptor-1; PD-L1 – PD-1 ligand; C3a, C5a – anaphylatoxins, pro-inflammatory fragments of the complement system; C5b-9 – the terminal complex of the complement system that causes cell lysis.

поддержания толерантности при беременности и уклонения опухоли от иммунного надзора [21].

Исходя из вышеописанного, нарушение формирования адекватного пула Treg, специфичных к отцовским антигенам, наряду с нарушением в работе иммунных контрольных точек, представляет собой центральное звено в иммунопатогенезе ПЭ, создавая условия для развития системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и клинической манифестации заболевания.

Роль субпопуляций Treg в периоде беременности / The role for Treg subpopulations during pregnancy

Поддержание иммунной толерантности во время беременности обеспечивается сложным взаимодействием двух основных субпопуляций Treg, а именно, тимических Treg (англ. thymic Treg, tTreg), формирующихся в тимусе, и периферических Treg (англ. peripheral Treg, pTreg), дифференцирующихся из наивных Т-клеток на периферии при взаимодействии с антигенами. Иссле-

дование L.M. Moldenhauer с соавт. демонстрирует, что спаривание мышей приводит к пятикратному увеличению пула Treg в матке, при этом наблюдается активная пролиферация обеих субпопуляций в дренирующих лимфатических узлах. Ключевое различие между этими популяциями заключается в их происхождении и функциональных характеристиках: tTreg, составляющие примерно 70 % от общего числа Treg в матке, экспрессируют маркер нейропиплин 1 и демонстрируют более высокие уровни пролиферативного маркера Ki67 и супрессорных молекул, таких как цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный белок-4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4), CD25 и GITR (англ. glucocorticoid-induced TNFR-related protein; белок, индуцируемый глюкокортикоидами и относящийся к семейству рецепторов, связанных с фактором некроза опухоли) по сравнению с pTreg [22].

Формирование tTreg тесно связано с механизмами с формированием центральной толерантности, опосредованной аутоиммунным регулятором (англ. autoimmune

regulator, AIRE), который контролирует экспрессию тканеспецифических антигенов, включая фетальные и плацентарные антигены, в эпителиальных клетках мозгового вещества тимуса [23, 24]. Данный процесс обеспечивает смещение Т-клеточных рецепторов tTreg в сторону специфичности к антигенам плода, создавая фундамент для материнско-фетальной толерантности [23].

Эпигенетическая стабильность tTreg подчеркивается активными процессами деметилирования специфической для Treg области, в локусе FOXP3 после контакта с семенной жидкостью, чего не наблюдается у pTreg [22]. В децидуальной ткани идентифицировано несколько фенотипически и функционально различных субпопуляций Treg, включая CD25^{hi}FOXP3⁺, PD1^{hi}IL-10⁺ и TIGIT⁺FOXP3^{dim} клетки, каждая из которых обладает супрессорной активностью. Экспрессия человеческого лейкоцитарного антигена G (англ. human leukocyte antigen G, HLA-G) на вневорсинчатых трофобластах играет ключевую роль в индукции CD25^{hi}FOXP3⁺ Treg, в то время как образование клеток с высоким уровнем экспрессии белка PD-1 (англ. cells with high level of PD-1 protein expression, PD1^{hi}) Treg может быть специфически индуцировано антигенами, представленными в контексте HLA-C [25].

Динамическая природа Treg, особенно pTreg, находится под контролем сложных эпигенетических механизмов, где белок, вовлеченный в иммунные реакции (англ. forkhead box P3, FOXP3), выступает не как стабильный маркер, а как динамически регулируемый ген, экспрессия которого зависит от силы и продолжительности сигнала через Т-клеточный рецептор [26]. Эпигенетическая пластичность Treg обеспечивается балансом между процессами метилирования ДНК, катализируемыми ДНК-(цитозин-5)-метилтрансферазой 1 (англ. DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 1, DNMT1) при рекрутировании убиквитин-лигандсодержащего рецепторного фактора 1 (англ. ubiquitin-like with PHD and RING finger domains 1, UHRF1), и активным деметилированием под контролем TET (англ. ten-eleven translocation; ферменты, впервые описанные при транслокации 10-11, участвующие в окислительной деметилиации ДНК) диоксигеназ; при этом нарушения митохондриальной функции могут приводить к накоплению метаболитов вроде 2-гидроксиглутарата, ингибирующего TET-ферменты и нарушающего супрессорную функцию Treg [27].

Формирование и поддержание адекватного пула Treg в трансплацентарном барьере происходит в тесном взаимодействии с другими иммунными клетками, в частности, с маточными натуральными киллерами (англ. uterus natural killer cells, uNK). В отличие от своих периферических аналогов, uNK-клетки обладают выраженными регуляторными функциями, играющими основную роль в имплантации, ремоделировании спиральных артерий и создании иммунотолерантной среды [28]. Нарушение регуляции активности uNK-клеток, опосредованное через рецепторы (NKG2A, NKP46

и др.) и их лиганды (например, HLA-E), ассоциировано с нарушением плацентации и развитием ПЭ. Существует также двусторонняя регуляция между uNK-клетками и Treg. С одной стороны, цитокины, продуцируемые uNK-клетками, могут влиять на дифференцировку и функцию Treg. С другой стороны, Treg через секрецию IL-10 и трансформирующего фактора роста-бета (англ. transforming growth factor-beta, TGF- β) могут модулировать провоспалительный потенциал uNK-клеток. Нарушение в данной оси взаимодействия вносит вклад в формирование порочного круга иммунной дисрегуляции при ПЭ. Эти данные открывают дополнительные перспективы, включающие разработку терапевтических средств модуляции рецепторов uNK-клеток (например, NKG2A/HLA-E) или применения иммуномодуляторов (глюкокортикоиды, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), которые могут способствовать восстановлению баланса Treg [28].

Синергетическое взаимодействие между стабильными, специфичными к фетальным антигенам tTreg и более пластичными, индуцируемыми в периферических тканях pTreg, создает многокомпонентную систему иммунной регуляции, необходимую для поддержания толерантности на протяжении всей беременности, при этом нарушение на любом этапе может стать критическим фактором в патогенезе осложнений беременности.

Нарушения в системе Treg при преэклампсии / Treg system disorders in preeclampsia

Нарушения в системе Treg представляют собой звено иммунопатогенеза ПЭ, формирующее сложный многокомпонентный патологический каскад, который проявляется не только количественным дефицитом популяции клеток, но и глубокой их дисфункцией. Исследование J. Li с соавт. демонстрирует устойчивое снижение абсолютного и относительного количества Treg в периферической крови у пациенток с ПЭ, что подтверждается уменьшением соотношения CD4⁺CD25⁺ Т-клеток среди всех CD4⁺ лимфоцитов и выраженным снижением экспрессии транскрипционного фактора FOXP3, определяющего функциональность этих клеток [29]. Данный дефицит носит генерализованный и системный характер, однако наиболее выраженные и клинически значимые нарушения наблюдаются именно в децидуальной ткани, где при ПЭ в III триместре обнаруживается критический дефицит клонального расширения антиген-специфичных популяций эффекторных Treg по сравнению со здоровыми беременными – 9,3 % против 20,9 % [30], что свидетельствует о нарушении процессов адаптивной иммунорегуляции Treg в трансплацентарном барьере. Не менее важным аспектом дисрегуляции Treg при ПЭ является эпигенетический контроль. Показано, что микроРНК, экспрессирующиеся при ПЭ, вовлечены в процесс регуляции сигнальных путей, а именно, TGF- β и митоген-активируемой протеинкиназы (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK), которые могут

подавлять дифференцировку Treg, формируя порочный круг иммунной дисрегуляции [31].

Пространственно-временной аспект данных нарушений характеризуется динамическим изменением состава T-клеточных рецепторов (англ. T-cell receptor, TCR) Treg в течение периода гестации, так как при нормальной беременности частота клонально-расширенных популяций эффекторных Treg в децидуальной ткани закономерно увеличивается к III триместру, что свидетельствует о процессах активной иммунной адаптации, тогда как при ПЭ данный процесс нарушается, приводя к формированию неадекватного иммунного ответа [32]. Функциональная неполноценность Treg при ПЭ проявляется не только снижением их супрессорной активности, но и глубокими нарушениями цитокинового профиля, что подтверждается уменьшением секреции цитокинов – IL-10 и TGF- β в культуральных CD4+CD25+ T-клетках, а также дисбалансом в соотношении дендритных клеток с увеличением числа миелоидных дендритных клеток (англ. dendritic cells, DC) относительно плазмоцитоденных, что создает условия для возникновения воспалительного процесса [29].

Этиология нарушений в системе Treg связана с комплексом патофизиологических процессов, характерных для ПЭ, и прежде всего с плацентарной гипоксией, являющейся прямым следствием недостаточного ремоделирования артерий с последующим формированием ишемически-реперфузионного повреждения [33, 34]. Гипоксическая среда плаценты модулирует экспрессию факторов, индуцируемых гипоксией, таких как фактор, индуцируемый гипоксией 3, α субъединица (англ. hypoxia-inducible factor 3, alpha subunit, HIF-3 α), которые участвуют в регуляции роста вневорсинчатых цитотрофобластов путем взаимодействия с рецептором фактора роста плаценты 1 (англ. fms-like tyrosine kinase 1, Flt-1) и активацией сигнального пути янус-киназы (англ. Janus kinases, JAK) и сигнального трансдуктора и активатора транскрипции (англ. signal transducers and activators of transcription, STAT) [35]. Наиболее значимым патогенетическим звеном выступает эпигенетическая дисрегуляция, в частности повышение экспрессии микроРНК miR-210 в плацентарной ткани при ПЭ, что обратно коррелирует со снижением экспрессии матричной РНК (мРНК) и белка FOXP3 и может рассматриваться как потенциальный молекулярный механизм подавления дифференцировки и функции Treg [36, 37].

В дополнение к уже описанной роли miR-210 в подавлении дифференцировки Treg, по данным современных транскриптомных исследований, существует ряд других микроРНК, нарушение регуляции которых при ПЭ может влиять на иммунный гомеостаз. В плацентарной ткани женщин с ПЭ, особенно с ранним началом, наблюдается снижение экспрессии miR-656-3p и miR-323-5p, а также повышение уровня miR-30d-5p и miR-548l [38]. Эти микроРНК участвуют в регуляции основных сигнальных путей (HIF, PI3K/AKT), контроли-

рующих пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток, что может принимать участие в модуляции микроокружения для дифференцировки Treg. Параллельно с этим, в плазме крови женщин с ПЭ обнаружено снижение уровня кластера C19MC (miR-517a-3p, miR-517c-3p), который связан с процессом инвазии трофобласта, и повышение miR-20a-5p, что может подавлять экспрессию транскрипционного фактора FOXA1 и усугублять нарушение функции плаценты [39].

Плацентарные факторы, такие как, например, растворимый эндоглин, уровень которого повышается при ПЭ, опосредуют нейтрализацию TGF- β и тем самым способствуют усиленной дифференцировке провоспалительных Th17-клеток, усугубляя существующий иммунный дисбаланс и создавая порочный круг патогенеза [40]. Генерализованный системный воспалительный ответ, являющийся интегральным компонентом патофизиологии ПЭ, дополнительно подавляет функциональную активность Treg путем запуска механизмов метаболического репрограммирования и изменения профиля цитокинов, создавая самоподдерживающийся патологический контур иммунной дисрегуляции [32, 41, 42]. Нарушения затрагивают также и систему ко-ингибиторных молекул, таких как PD-1, CTLA-4, T-клеточного иммуноглобулина и муцин-доменного белка-3 (англ. T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3, TIM-3) и гена активации лимфоцитов-3 (англ. lymphocyte-activation gene-3, LAG-3), экспрессия которых на Treg и других иммунных клетках нарушается при ПЭ с ранним началом, что приводит к нарушению работы иммунорегуляторных осей и способствует неконтролируемой иммунной активации и феномену T-клеточного истощения [43, 44].

Иммунологические нарушения при ПЭ демонстрируют различные паттерны в зависимости от времени манифестации заболевания: ранние формы ассоциированы преимущественно с плацентарными факторами и глубокими нарушениями Treg-опосредованной толерантности, в то время как поздние формы теснее связаны с материнскими метаболическими факторами [45, 46]. Важным аспектом является доказанная причинно-следственная связь между нарушениями экспрессии Treg и сосудистого ремоделирования, что подтверждается экспериментальными данными о роли Treg в модуляции функции маточных артерий путем контроля таких факторов, как оксид азота и эндотелин-1, в исследовании A.S. Care с соавт. [46].

Комплексные нарушения в системе регуляторных T-клеток при ПЭ, включающие количественный дефицит, функциональную несостоятельность, изменения состава T-клеточных рецепторов и дисрегуляцию ко-ингибиторных молекул, формируются под влиянием гипоксии, плацентарных факторов, эпигенетических механизмов и системного воспаления, что в совокупности приводит к срыву иммунной толерантности, нарушению плацентации и системной эндотелиальной дисфункции, определяющей клиническую манифестацию заболева-

ния [33, 45, 47]. Перспективы терапии, направленной на коррекцию данных нарушений, включают как иммуномодулирующие методы, так и стратегии, нацеленные на улучшение плацентарной перфузии [41, 42, 45].

Гиперактивация системы комплемента при преэклампсии / Complement system hyperactivation in preeclampsia

Активация системы комплемента представляет собой патогенетическое звено в развитии ПЭ, роль которого подтверждается в современных иммунологических, генетических и морфологических исследованиях. Прямые доказательства роли комплемента включают повышение уровней продуктов его активации как в системном кровотоке, так и в плацентарной ткани. В обзорной работе A. Baldui с соавт. демонстрируется характерное увеличение циркулирующих компонентов комплемента C3a и C5a, фрагментов альтернативного пути (Bb, фактор D), а также терминального мембраноатакующего комплекса sC5b-9 при одновременном снижении уровней регуляторных белков, таких как H и C4. Систематический анализ научной литературы выявил картину дисрегуляции комплемента при ПЭ, при которой отмечается повышение уровней C4d, Bb, C3a, C5a и C5b-9 на фоне снижения C3, C4 и фактора H по сравнению со здоровыми беременными [47]. Особый интерес представляют изменения в лектиновом пути комплемента, где отмечается значительное снижение концентраций H-фиколина, M-фиколина и фермента, ассоциированного с маннан-связывающим лектином 3 (англ. mannan-binding lectin (MBL)-associated serine protease-3, MASP-3) у женщин с ПЭ, причем низкие уровни MASP-3 ассоциированы с плацентарным инфарктом и задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) [48].

Помимо повышения концентрации факторов комплемента в системном кровотоке, о его гиперактивации также свидетельствуют и морфологические изменения, происходящие в плаценте. Иммуногистохимическое исследование A.R. Yonekura Collier с соавт. показало значительное усиление окрашивания на C4d в мембране синцитиотрофобласта при ПЭ по сравнению со здоровыми беременными [49]. Иммунофлуоресцентный анализ выявил существенное повышение экспрессии мембраноатакующего комплекса (англ. membrane attack complex, MAC) в плаценте женщин с ПЭ, причем степень отложения C4d и MAC демонстрирует сильную положительную корреляцию с уровнем растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) в плацентарной ткани ($R = 0,72$ и $R = 0,59$ соответственно). Повышенная активность комплемента и экспрессия sFlt-1 достигают максимальных значений при HELLP-синдроме – наиболее тяжелой форме ПЭ [50].

Триггерным компонентом гиперактивации комплемента при ПЭ, особенно в случаях, ассоциированных

с антифосфолипидным синдромом (АФС) или изолированной циркуляцией АФА, являются сами АФА, которые способны активировать систему комплемента по классическому пути, запуская каскад образования анафилатоксинов C3a и C5a и мембраноатакующего комплекса, что стимулирует повреждение эндотелия и трофобласта [51]. Данный механизм объясняет, почему у женщин с тромбофилией и иммунной дисрегуляцией повреждение плаценты может носить выраженный характер. Терапевтические стратегии, направленные на разрыв данного порочного круга, включают применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в комбинации с антиагрегантной и антикоагулянтной терапией. Помимо иммуномодулирующего действия на Treg и другие популяции клеток, ВВИГ могут нейтрализовать патогенные аутоантитела и ингибировать активацию комплемента, что подтверждается улучшением гистологических и иммуногистохимических параметров плаценты (характеризующихся повышением экспрессии аннексина V, CD34+) и снижением частоты плацентарной недостаточности у получавших терапию женщин [51].

Патологические последствия активации комплемента носят системный характер и затрагивают процессы плацентации и эндотелиального гомеостаза. Анафилотоксины C3a и C5a оказывают прямое цитотоксическое действие на эндотелий, способствуя развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции [50]. Плацентарный путь C5a/C5aR играет роль в нарушении инвазивной способности трофобласта. В исследовании Y. Ma с соавт. демонстрируется, что C5a не только стимулирует трофобласты к антиангиогенезу за счет дисбаланса sFlt-1 и плацентарного фактора роста (англ. placental growth factor, PlGF), но и существенно ингибирует их миграцию и способность к образованию трубок, причем эти эффекты обратимы при подавлении C5aR с помощью малой интерферирующей РНК (англ. small interfering RNA, siRNA). Клиническую значимость этих данных подтверждает обнаружение повышенного отложения C5a в макрофагах и экспрессии C5aR в трофобластах плацент при ПЭ, а также положительная корреляция между уровнем C5a в сыворотке крови матери с артериальным давлением и повышенной жесткостью артерий [50]. Дополнительным патогенетическим механизмом является индукция апоптоза трофобласта и прямая активация нейтрофилов и тромбоцитов под действием продуктов активации комплемента, что усугубляет системное воспаление и микротромбообразование [47].

В ходе таргетного экзомного секвенирования, проведенного A.I. Lokki с соавт., выявлено 14 вариантов в 9 генах, кодирующих компоненты MAC, ассоциированных с ПЭ, включая 2 редких миссенс-варианта в гене C5 (I1296V и I330T) с исключительно высоким ОШ, а также варианты в гене C6 (D396G и T190I), демонстрирующие как предрасполагающий, так и защитный эффекты [52]. Особое значение имеют исследования генетических

вариантов фактора Н – ключевого регулятора альтернативного пути комплемента. Идентификация 5 редких миссенс-вариантов в гене *CFH* (англ. complement factor H; фактор комплемента Н) у женщин с тяжелой ПЭ, полностью отсутствующих в контрольных группах у здоровых беременных, указывает на роль наследственной предрасположенности. Функциональный анализ установил патогенность 4 из этих вариантов (R127H, R166Q, C1077S и N1176K), приводящих либо к нарушению секреции белка, либо к дефектной регуляторной активности вследствие сниженного связывания с C3b [53]. Дополнительные генетические исследования демонстрируют ассоциацию ПЭ с вариантами в генах рецепторов комплемента III типа (англ. complement receptor type 3, CR3) *M441K* и IV типа (англ. complement receptor type 4, CR4) *A251T*, *W48R*, влияющих на фагоцитоз, опосредованный комплементом [54].

Не менее важным аспектом данной патогенетической цепи является взаимодействие между системой комплемента и ангиогенными факторами. В эксперименте Т. Matsuyama с соавт. показано, что ангиогенный дисбаланс, характеризующийся снижением PIGF и повышением sFlt1, подавляет экспрессию и секрецию CFH в эндотелиальных клетках пупочной вены человека, что приводит к повышению активации комплемента на их поверхности с увеличением отложения C5b-9 и апоптозом клеток [55]. Данный механизм создает порочный круг, в котором первоначальная плацентарная ишемия, связанная с ангиогенным дисбалансом, усугубляет эндотелиальную дисфункцию посредством активации комплемента. Клинические наблюдения подтверждают значительное снижение уровня фактора Н в сыворотке крови и его экспрессии в плацентарной ткани при ПЭ, особенно в случаях ранней манифестации заболевания [56, 57]. При этом микровезикулы синцитиотрофобласта, выделенные из плацент женщин с ПЭ, способны снижать экспрессию CFH в децидуальных эндотелиальных клетках, что указывает на существование паракринных механизмов регуляции [57].

Взаимодействие Treg и системы комплемента: потенциальные пути кросс-регуляции / Interplay between Treg and the complement system: potential pathways of cross-regulation

Модуляция функций Treg через рецепторы к C3a и C5a / Modulation of Treg functions via C3a and C5a receptors

Иммунная система, состоящая из двух компонентов – врожденного и адаптивного, функционирует как единое целое для поддержания гомеостаза [58, 59]. Система комплемента, эволюционно более древняя и высококонсервативная, рассматривается как основа врожденного иммунитета [60–62]. Однако накопленные за последние годы данные доказывают ее фундаментальную роль в модуляции адаптивного иммунитета, в частно-

сти, Т-клеточного (табл. 2). Более 50 циркулирующих и мембраносвязанных белков комплемента образуют сложную сеть, которая не только инициирует общую воспалительную реакцию, но и напрямую влияет на активацию, дифференцировку и функции лимфоцитов [61, 62]. Эта регуляция осуществляется как напрямую, путем экспрессии рецепторов анафилатоксинов (C3aR, C5aR1, C5aR2) на иммунных клетках, так и опосредованно, воздействуя на антиген-презентирующие клетки [60, 62]. При ПЭ происходит сбой в данной системе. Нарушение материнской иммунной толерантности, спровоцированное гипоксическим повреждением плаценты, приводит к избыточному синтезу провоспалительных факторов и системной активации компонентов комплемента. Компоненты комплемента C3a и C5a, являясь мощными медиаторами воспаления, запускают процессы, ведущие к эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции, что объясняет связь между иммунологическими и сосудистыми осложнениями при ПЭ [63]. В этом процессе Treg, чья основная функция заключается в поддержании периферической толерантности и контроле над аутореактивными эффекторными Т-клетками [53], оказываются неспособны выполнять свою супрессорную роль. В исследовании S. Meister с соавт. продемонстрировано статистически значимое снижение количества FOXP3-позитивных Treg в децидуальной оболочке у женщин с ПЭ [64], что указывает на сбой в иммунорегуляторном звене.

Влияние системы комплемента на Treg является одним из наиболее изученных аспектов их кросс-регуляции. Treg экспрессируют рецепторы для анафилатоксинов C3a и C5a, сигнализация через эти рецепторы оказывает активирующее влияние на их функциональную активность. Исследования на модели гипертонической болезни, проведенное Х.Н. Chen с соавт., индуцированной ангиотензином II (англ. angiotensin II, Ang II), имеет прямое отношение к пониманию патогенеза ПЭ, учитывая общность иммунных механизмов; продемонстрировано, что гипертония приводит к повышенной экспрессии C3aR и C5aR в FOXP3+ Treg [65]. Мыши с двойным нокаутом генов рецепторов комплемента *C3aR* и *C5aR* (англ. Double Knockout, DKO; двойное выключение (удаление) генов) были в значительной степени защищены от развития вызванной Ang II гипертонии и сопутствующего повреждения почек и сосудов [58, 64]. Важнейшим является то, что это защитное действие напрямую ассоциировано с Treg: вызванное Ang II снижение количества Treg в почках и крови заблокировано у мышей с DKO, а истощение Treg с помощью антител к CD25 полностью устраняло антигипертензивный эффект. *In vitro* стимуляция Treg антителами к CD3 и CD28 привела к снижению экспрессии FOXP3 в Treg, но не в Treg от мышей DKO, что указывает на то, что сигнализация через C3aR/C5aR дестабилизирует Treg и подавляет их супрессорную программу. Адаптивный перенос Treg от мышей DKO реципиентам дикого типа демонстри-

Таблица 2. Порочный круг иммунной дисрегуляции при преэклампсии: взаимодействие Treg и системы комплемента.

Table 2. Vicious cycle of immune dysregulation in preeclampsia: interplay between Treg and the complement system.

Пусковой механизм Triggering mechanism	Действие на Treg Effect on Treg	Действие на систему комплемента Effect on the complement system	Обратная связь Feedback loop
Дефектная плацентация → Гипоксия Defective placentation → Hypoxia	Подавляет дифференцировку и функцию Treg (через miR-210, HIF) Suppresses Treg differentiation and function (via miR-210, HIF)	Индукцирует гиперактивацию комплемента Induces complement hyperactivation	Высвобождение DAMPs и провоспалительных цитокинов Release of DAMPs and pro-inflammatory cytokines
Дефицит и дисфункция Treg Treg deficiency and dysfunction	Снижение секреции IL-10 и TGF-β Reduced secretion of IL-10 and TGF-β	Ослабление контроля над активацией комплемента Weakens control over complement activation	Усиление генерации C3a и C5a Enhanced generation of C3a and C5a
Гиперактивация комплемента → C3a/C5a Complement hyperactivation → C3a/C5a	Сигнализация через C3aR/C5aR дестабилизирует Treg, подавляет FOXP3, индуцирует апоптоз Signaling via C3aR/C5aR destabilizes Treg, suppresses FOXP3, induces apoptosis	Прямое повреждение эндотелия и трофобласта, усиление ангиогенного дисбаланса (sFlt1) Direct damage to endothelium and trophoblast, enhanced angiogenic imbalance (sFlt1)	Эндотелиальная дисфункция и плацентарная ишемия Endothelial dysfunction and placental ischemia
Системное воспаление Systemic inflammation	Функциональное истощение Treg, нарушение их дифференцировки Functional exhaustion of Tregs, with their differentiation	Дополнительная активация комплемента по альтернативному пути Additional complement activation via the alternative pathway	Замыкание порочного круга, усугубление иммунной дисрегуляции Closure of the vicious cycle, exacerbation of immune dysregulation

Примечание: miR-210 – микроРНК, подавляющая Treg; HIF – фактор гипоксии; DAMPs – молекулы повреждения; C3a, C5a – компоненты комплемента; C3aR/C5aR – рецепторы анафилатоксинов компонентов комплемента C3a, C5a; FOXP3 – фактор Treg; sFlt1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, антиангиогенный фактор.

Note: miR-210 – microRNA that suppresses Treg; HIF – hypoxia factor; DAMPs – damage molecules; C3aR/C5aR – anaphylatoxin receptors of complement components C3a, C5a; FOXP3 – Treg factor; sFlt1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1, antiangiogenic factor.

ровал гораздо более выраженный защитный эффект против гипертензии, чем перенос Treg дикого типа, что однозначно подтверждает, что отсутствие сигналинга через рецепторы анафилатоксинов усиливает супрессорный потенциал Treg. Клиническая значимость этих данных подкрепляется данными о повышенной экспрессии C5aR в FOXP3+ Treg у пациентов с гипертензией [60].

Параллельно с описанными выше механизмами, другие компоненты системы комплемента также вносят вклад в регуляцию иммунного ответа при беременности. Рецептор C5aR2, чья роль оставалась неясной, был идентифицирован как ключевой фактор на материнско-плодовом интерфейсе. В исследовании F. Froehlich с соавт. у мышей с материнским дефицитом C5aR2 наблюдалось значительное снижение количества точек имплантации, повышенная экспрессия mPNC провоспалительных цитокинов – IL-12, IL-18, интерферона-гамма (англ. interferon-gamma, IFN-γ) и снижение инфильтрации маточных натуральных киллеров (uNK). Поскольку uNK-клетки и их продукт IFN-γ важны для ремоделирования артерий, нарушение этой оси напрямую связывает дисрегуляцию комплемента с дефектами плацентации, лежащими в основе ПЭ. Аналогичные паттерны экспрессии рецепторов C5a обнаружены и на человеческих децидуальных лейкоцитах [66], что говорит о ценности полученных на моделях данных. Воспалительная среда, ассоциированная активацией комплемента,

может дополнительно нарушать функцию Treg через изменение микроокружения. При высокоинтенсивном воспалении, как в модели аллотрансплантации, эндотелиальные клетки индуцируют экспрессию HLA-DR и PD-L1, что приводит к нарушению дифференцировки и экспрессии Treg. Блокада PD-L1 частично восстанавливает популяцию Treg, указывая на потенциальные терапевтические мишени [67]. В контексте беременности аналогичный механизм может работать через PD-1/PD-L1 в трофобластах, где снижение экспрессии PD-L1 ассоциировано с дефицитом Treg и невынашиванием. Транскрипционный фактор YY1 был идентифицирован как прямой регулятор экспрессии PD-L1 в трофобластах, и его ингибирование приводило к снижению уровня растворимого PD-L1 и нарушению дифференцировки Treg *in vitro* [68].

Помимо прямого воздействия на функцию, система комплемента может влиять на Treg путем индукции апоптоза. При ПЭ в трансплацентарном барьере наблюдается не только снижение количества Treg, но и ускорение их апоптоза, что подтверждается двойным окрашиванием – метод обнаружения конца фрагментации ДНК путем метки при помощи дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (англ. FOXP3/Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick-End Labeling, TUNEL; FOXP3/TUNEL) в исследовании S. Meister с соавт. Одним из потенциальных протективных факторов является галектин-2 (англ. galectin-2,

Заключение / Conclusion

Таким образом, ПЭ – это многофакторное осложнение гестационного периода, в патогенезе которого важное значение имеет нарушение иммунного гомеостаза. Рассмотренные исследования демонстрируют, что в основе иммунной дисрегуляции при ПЭ лежит нарушение двух механизмов: количественного и функционального дефицита Treg и гиперактивации системы комплемента. Во время беременности пул антиген-специфичных Treg обеспечивает поддержание иммунной толерантности к аллогенным антигенам плода; в таком случае при развитии ПЭ наблюдается снижение их супрессорной активности, приводящее к дисбалансу и гиперпродукции провоспалительного Th17-фенотипа и формированию системного воспалительного ответа. Параллельно с этим активация системы комплемента и избыточная продукция анафилатоксинов C3a, C5a и мембраноатакующего комплекса C5b-9 приводят к цитотоксическому повреждению трофобласта и эндотелиальных

клеток эндометрия. Важным патогенетическим аспектом является двунаправленное взаимодействие данных систем, при котором действие анафилатоксинов подавляет функциональную стабильность Treg, а их дефицит, в свою очередь, приводит к активации системы комплемента, формируя тем самым порочный круг иммунопатологических нарушений. Данный каскад лежит в основе нарушения инвазии трофобласта, плацентации и развития генерализованной эндотелиальной дисфункции, что приводит к манифестации ПЭ.

Понимание данных механизмов создает необходимость разработки таргетных, иммуномодулирующих терапевтических стратегий, направленных на восстановление баланса регуляторных и эффекторных иммунных процессов при ПЭ. Выявление нарушений Treg и системы комплемента открывает новые возможности для разработки новых диагностических панелей биомаркеров с целью ранней диагностики ПЭ, иммуномодулирующих стратегий профилактики, персонализированных стратегий ведения беременных из группы риска по ПЭ.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 10.10.2025. В доработанном виде: 22.12.2025. Принята к печати: 26.01.2026. Опубликована: 03.02.2026.	Received: 10.10.2025. Revision received: 22.12.2025. Accepted: 26.01.2026. Published: 03.02.2026.
Вклад авторов	Author's contribution
Степанян Н.С. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Корж Ю.В. – поиск и анализ литературы, написание и научная редакция текста; Иванисова Н.Г. – поиск и анализ литературы, написание текста; Рамазанов А.Г. – поиск и анализ литературы, обзор литературы, написание и редактирование текста; Парагян И.А. – поиск и анализ литературы, написание текста; Эминова К.Ш. – сбор и анализ данных, обсуждение результатов; Рустамхан Л.А., Яхияева Э.Э., Романова Н.М. – сбор и анализ данных, написание текста; Мирза Э.М., Ершова С.С., Каракаев А.Д., Долгиева Л.М. – сбор и анализ данных, редактирование текста; Кононенко В.А. – поиск и анализ литературы, обзор литературы, редактирование текста.	Stepanyan N.S. – study concept and design, text editing; Korzh Yu.V. – literature search and analysis, text writing and scientific revision; Ivanisova N.G. – literature search and analysis, text writing; Ramazanov A.G. – literature search and analysis, literature review, text writing and editing; Paragyan I.A. – literature search and analysis, text writing; Eminova K.Sh. – data collection and analysis, discussion of the results; Rustamkhan L.A., Yakhyaeva E.E., Romanova N.M. – data collection and analysis, text writing; Mirza E.M., Ershova S.S., Karakaev A.D., Dolgieva L.M. – data collection and analysis, text editing; Kononenko V.A. – literature search and analysis, literature review, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

37. Saito S., Tsuda S., Nakashima A. T cell immunity and the etiology and pathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2023;159:104125. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.104125>.
38. Котельникова В.Э.А., Пантюхова Д.Е., Аблямитова Ф.Д. и др. Особенности транскрипционного профиля пациенток с ранней и поздней преэклампсией. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(2):167–79. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.483>.
39. Пашковский Д.Г., Соловьева Е.В., Рабаданова Ц.Р. и др. Профиль экспрессии плазматических микроРНК и генов-мишеней у пациенток с осложненным течением беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2023;17(2):231–43. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.413>.
40. Murray E.J., Gumusoglu S.B., Santillan D.A., Santillan M.K. Manipulating CD4+ T cell pathways to prevent preeclampsia. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;9:811417. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.811417>.
41. Robertson S.A., Green E.S., Care A.S. et al. Therapeutic potential of regulatory T cells in preeclampsia – opportunities and challenges. *Front Immunol.* 2019;10:478. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00478>.
42. Meggyes M., Miko E., Lajko A. et al. Involvement of the PD-1/PD-L1 co-inhibitory pathway in the pathogenesis of the inflammatory stage of early-onset preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):583. <https://doi.org/10.3390/ijms20030583>.
43. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Ингибиторные молекулы как регуляторы иммунной толерантности при беременности. *Иммунология.* 2023;44(4):491–9. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-4-491-499>.
44. Headen K., Jakaite V., Mesaric V.A. et al. The role of regulatory T cells and their therapeutic potential in hypertensive disease of pregnancy: A literature review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4884. <https://doi.org/10.3390/ijms25094884>.
45. Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование. *Практическая медицина.* 2018;16(6):45–51. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51>.
46. Care A.S., Bourque S.L., Morton J.S. et al. Reduction in regulatory T cells in early pregnancy causes uterine artery dysfunction in mice. *Hypertension.* 2018;72(1):177–87. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.10858>.
47. Balduit A., Agostinis C., Mangogna A. et al. Systematic review of the complement components as potential biomarkers of pre-eclampsia: pitfalls and opportunities. *Front Immunol.* 2024;15:1419540. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1419540>.
48. Blakey H., Sun R., Xie L. et al. Pre-eclampsia is associated with complement pathway activation in the maternal and fetal circulation, and placental tissue. *Pregnancy Hypertens.* 2023;32:43–9. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2023.04.001>.
49. Yonekura Collier A.-R., Zsengeller Z., Pernicone E. et al. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(3):193–9. <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1640725>.
50. Ma Y., Kong L.R., Ge Q. et al. Complement 5a-mediated trophoblasts dysfunction is involved in the development of pre-eclampsia. *J Cell Mol Med.* 2018;22(2):1034–1046. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13466>.
51. Еремеева Д.Р., Зайнулина М.С. Оценка эффективности профилактики плацента-ассоциированных осложнений у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и циркуляцией антифосфолипидных антител. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(4):475–91. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.479>.
52. Lokki A.I., Triebwasser M., Daly E. et al. Understanding rare genetic variants within the terminal pathway of complement system in preeclampsia. *Genes Immun.* 2025;26(1):22–6. <https://doi.org/10.1038/s41435-024-00310-6>.
53. Lokki A.I., Ren Z., Triebwasser M. et al. Identification of complement factor H variants that predispose to pre-eclampsia: A genetic and functional study. *BJOG.* 2023;130(12):1473–82. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17529>.
54. Lokki A.I., Teirilä L., Triebwasser M. et al. Dysfunction of complement receptors CR3 (CD11b/18) and CR4 (CD11c/18) in pre-eclampsia: a genetic and functional study. *BJOG.* 2021;128(8):1282–91. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16660>.
55. Matsuyama T., Tomimatsu T., Mimura K. et al. Complement activation by an angiogenic imbalance leads to systemic vascular endothelial dysfunction: A new proposal for the pathophysiology of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2021;145:103322. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103322>.
56. Dijkstra D.J., Lokki A.I., Gierman L.M. et al. Circulating levels of anti-C1q and anti-factor H autoantibodies and their targets in normal pregnancy and preeclampsia. *Front Immunol.* 2022;13:842451. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842451>.
57. Yasmin H., Agostinis C., Toffoli M. et al. Protective role of complement factor H against the development of preeclampsia. *Front Immunol.* 2024;15:1351898. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1351898>.
58. Mathis K.W. Complementing T regulatory cells to combat hypertension. *Circ Res.* 2018;122(7):911–2. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.312860>.
59. Abdeladhim M., Karnell J.L., Rieder S.A. In or out of control: modulating regulatory T cell homeostasis and function with immune checkpoint pathways. *Front Immunol.* 2022;13:1033705. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1033705>.
60. Schanzenbacher J., Köhl J., Karsten C.M. Anaphylatoxins spark the flame in early autoimmunity. *Front Immunol.* 2022;13:958392. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.958392>.
61. West E.E., Kolev M., Kemper C. Complement and the regulation of T cell responses. *Annu Rev Immunol.* 2018;36(1):309–38. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053245>.
62. Killick J., Morris G., Sieger D. et al. Complement as a regulator of adaptive immunity. *Semin Immunopathol.* 2018;40:37–48. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0644-y>.
63. Ancuța E., Zamfir R., Martinescu G. et al. The complement system, T cell response, and cytokine shift in normotensive versus pre-eclamptic and lupus pregnancy. *J Clin Med.* 2021;10(24):5722. <https://doi.org/10.3390/jcm10245722>.
64. Meister S., Hahn L., Beyer S. et al. Regulatory T cell apoptosis during preeclampsia may be prevented by Gal-2. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1880. <https://doi.org/10.3390/ijms23031880>.
65. Chen X.H., Ruan C.C., Ge Q. et al. Deficiency of complement C3a and C5a receptors prevents angiotensin II-induced hypertension via regulatory T cells. *Circ Res.* 2018;122(7):970–83. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.312153>.
66. Froehlich F., Landerholm K., Neeb J. et al. Emerging role of C5aR2: novel insights into the regulation of uterine immune cells during pregnancy. *Front Immunol.* 2024;15:1411315. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1411315>.
67. Cross A.R., Lion J., Poussin K. et al. Inflammation determines the capacity of allogenic endothelial cells to regulate human treg expansion. *Front Immunol.* 2021;12:666531. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.666531>.
68. Zhang Y., Wang H., Qiu P. et al. Decidual macrophages derived NO downregulates PD-L1 in trophoblasts leading to decreased Treg cells in recurrent miscarriage. *Front Immunol.* 2023;14:1180154. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1180154>.
69. Gadwa J., Bickett T.E., Darragh L.B. et al. Complement C3a and C5a receptor blockade modulates regulatory T cell conversion in head and neck cancer. *J Immunother Cancer.* 2021;9(3):e002585. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002585>.
70. Ding H., Zhang L., Yang W. et al. Decoding neutrophil extracellular traps and key gene drivers in unexplained pregnancy loss. *Front Immunol.* 2025;16:1628337. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1628337>.
71. Miller D., Motomura K., Galaz J. et al. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol.* 2022;111(1):237–60. <https://doi.org/10.1002/jlb.5ru1120-787r>.
72. Liu Y., Zhang Y., Du L., Chen D. The genetic relationships between immune cell traits, circulating inflammatory proteins and preeclampsia/eclampsia. *Front Immunol.* 2024;15:1389843. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1389843>.
73. Khan M.A., Alanazi F., Ahmed H.A. et al. C5a blockade increases regulatory T cell numbers and protects against microvascular loss and epithelial damage in mouse airway allografts. *Front Immunol.* 2018;9:1010. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01010>.
74. Li S., Zhu J., Zhao Y. et al. Metabolic disorder of nutrients—an emerging field in the pathogenesis of preeclampsia. *Front Nutr.* 2025;12:1560610. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1560610>.
75. Pierik E., Prins J.R., van Goor H. et al. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia? *Front Immunol.* 2020;10:3098. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03098>.

33. Lu H.Q., Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of preeclampsia. *Scand J Immunol.* 2019;90(5):e12756. <https://doi.org/10.1111/sji.12756>.
34. Qu H., Yu Q., Jia B. et al. HIF-3 α affects preeclampsia development by regulating EVT growth via activation of the Flt-1/JAK/STAT signaling pathway in hypoxia. *Mol Med Rep.* 2021;23(1):68. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11701>.
35. Chen J., Zhao L., Wang D. et al. Contribution of regulatory T cells to immune tolerance and association of microRNA-210 and Foxp3 in preeclampsia. *Mol Med Rep.* 2019;19(2):1150–8. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9733>.
36. Mora-Palazuelos C., Villegas-Mercado C.E., Avendaño-Félix M. et al. The role of ncRNAs in the immune dysregulation of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20):15215. <https://doi.org/10.3390/ijms242015215>.
37. Saito S., Tsuda S., Nakashima A. T cell immunity and the etiology and pathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2023;159:104125. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.104125>.
38. Kotelnikova V.E.A., Pantyukhova D.E., Aplyamitova F.D. et al. Transcriptional profile features in patients with early and late preeclampsia. [Osobennosti transkripcionnogo profilya pacientok s rannej i pozdnej preeklampsij]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024;18(2):167–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.483>.
39. Pashkovsky D.G., Solovieva E.V., Rabadanova Ts.R. et al. Expression profile of plasma microRNAs and target genes in patients with complicated pregnancy. [Profil' ekspressii plazmatischeskih mikroRNK i genov-mishenej u pacientok s oslozhnennym techeniem beremennosti]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023;17(2):231–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.413>.
40. Murray E.J., Gumusoglu S.B., Santillan D.A., Santillan M.K. Manipulating CD4+ T cell pathways to prevent preeclampsia. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;9:811417. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.811417>.
41. Robertson S.A., Green E.S., Care A.S. et al. Therapeutic potential of regulatory T cells in preeclampsia – opportunities and challenges. *Front Immunol.* 2019;10:478. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00478>.
42. Meggyes M., Miko E., Lajko A. et al. Involvement of the PD-1/PD-L1 co-inhibitory pathway in the pathogenesis of the inflammatory stage of early-onset preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):583. <https://doi.org/10.3390/ijms20030583>.
43. Khonina N.A., Pasman N.M., Chernykh E.R. Inhibitory molecules as regulators of immune tolerance during pregnancy. [Inhibitornye molekuly kak reguljatoryj immunnoj tolerancii pri beremennosti]. *Immunologiya.* 2023;44(4):491–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-4-491-499>.
44. Headen K., Jakaite V., Mesaric V.A. et al. The role of regulatory T cells and their therapeutic potential in hypertensive disease of pregnancy: A literature review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4884. <https://doi.org/10.3390/ijms25094884>.
45. Yusupova Z.S., Novikova V.A., Olenev A.S. Modern concepts of preeclampsia – pathogenesis, diagnosis, prediction. [Sovremennye predstavleniya o preeklampsii – patogenez, diagnostika, prognozirovaniye]. *Prakticheskaya meditsina.* 2018;16(6):45–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51>.
46. Care A.S., Bourque S.L., Morton J.S. et al. Reduction in regulatory T cells in early pregnancy causes uterine artery dysfunction in mice. *Hypertension.* 2018;72(1):177–87. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.10858>.
47. Balduit A., Agostinis C., Mangogna A. et al. Systematic review of the complement components as potential biomarkers of pre-eclampsia: pitfalls and opportunities. *Front Immunol.* 2024;15:1419540. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1419540>.
48. Blakey H., Sun R., Xie L. et al. Pre-eclampsia is associated with complement pathway activation in the maternal and fetal circulation, and placental tissue. *Pregnancy Hypertens.* 2023;32:43–9. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2023.04.001>.
49. Yonekura Collier A.-R., Zsengeller Z., Pernicone E. et al. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(3):193–9. <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1640725>.
50. Ma Y., Kong L.R., Ge Q. et al. Complement 5a-mediated trophoblasts dysfunction is involved in the development of pre-eclampsia. *J Cell Mol Med.* 2018;22(2):1034–1046. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13466>.
51. Ereemeeva D.R., Zainulina M.S. Assessing the effectiveness of preventing placenta-associated complications in patients with burdened obstetric history and circulating antiphospholipid antibodies. [Ocenka effektivnosti profilaktiki placenta-associrovannyh oslozhnenij u pacientok s otyagoshchennym akusherskim anamnezom i cirkulirujucej antifosfolipidnyh antitel]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024;18(4):475–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.479>.
52. Lokki A.I., Triebwasser M., Daly E. et al. Understanding rare genetic variants within the terminal pathway of complement system in preeclampsia. *Genes Immunol.* 2025;26(1):22–6. <https://doi.org/10.1038/s41435-024-00310-6>.
53. Lokki A.I., Ren Z., Triebwasser M. et al. Identification of complement factor H variants that predispose to pre-eclampsia: A genetic and functional study. *BJOG.* 2023;130(12):1473–82. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17529>.
54. Lokki A.I., Teirilä L., Triebwasser M. et al. Dysfunction of complement receptors CR3 (CD11b/18) and CR4 (CD11c/18) in pre-eclampsia: a genetic and functional study. *BJOG.* 2021;128(8):1282–91. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16660>.
55. Matsuyama T., Tomimatsu T., Mimura K. et al. Complement activation by an angiogenic imbalance leads to systemic vascular endothelial dysfunction: A new proposal for the pathophysiology of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2021;145:103322. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103322>.
56. Dijkstra D.J., Lokki A.I., Gierman L.M. et al. Circulating levels of anti-C1q and anti-factor H autoantibodies and their targets in normal pregnancy and preeclampsia. *Front Immunol.* 2022;13:842451. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842451>.
57. Yasmin H., Agostinis C., Toffoli M. et al. Protective role of complement factor H against the development of preeclampsia. *Front Immunol.* 2024;15:1351898. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1351898>.
58. Mathis K.W. Complementing T regulatory cells to combat hypertension. *Circ Res.* 2018;122(7):911–2. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.312860>.
59. Abdeladhim M., Karnell J.L., Rieder S.A. In or out of control: modulating regulatory T cell homeostasis and function with immune checkpoint pathways. *Front Immunol.* 2022;13:1033705. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1033705>.
60. Schanzenbacher J., Köhl J., Karsten C.M. Anaphylatoxins spark the flame in early autoimmunity. *Front Immunol.* 2022;13:958392. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.958392>.
61. West E.E., Kolev M., Kemper C. Complement and the regulation of T cell responses. *Annu Rev Immunol.* 2018;36(1):309–38. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053245>.
62. Killick J., Morris D., Sieger D. et al. Complement as a regulator of adaptive immunity. *Semin Immunopathol.* 2018;40:37–48. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0644-y>.
63. Ancuța E., Zamfir R., Martinescu G. et al. The complement system, T cell response, and cytokine shift in normotensive versus pre-eclamptic and lupus pregnancy. *J Clin Med.* 2021;10(24):5722. <https://doi.org/10.3390/jcm10245722>.
64. Meister S., Hahn L., Beyer S. et al. Regulatory T cell apoptosis during preeclampsia may be prevented by Gal-2. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1880. <https://doi.org/10.3390/ijms23031880>.
65. Chen X.H., Ruan C.C., Ge Q. et al. Deficiency of complement C3a and C5a receptors prevents angiotensin II-induced hypertension via regulatory T cells. *Circ Res.* 2018;122(7):970–83. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.312153>.
66. Froehlich F., Landerholm K., Neeb J. et al. Emerging role of C5aR2: novel insights into the regulation of uterine immune cells during pregnancy. *Front Immunol.* 2024;15:1411315. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1411315>.
67. Cross A.R., Lion J., Poussin K. et al. Inflammation determines the capacity of allogenic endothelial cells to regulate human treg expansion. *Front Immunol.* 2021;12:666531. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.666531>.
68. Zhang Y., Wang H., Qiu P. et al. Decidual macrophages derived NO downregulates PD-L1 in trophoblasts leading to decreased Treg cells in

- recurrent miscarriage. *Front Immunol.* 2023;14:1180154. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1180154>.
69. Gadwa J., Bickett T.E., Darragh L.B. et al. Complement C3a and C5a receptor blockade modulates regulatory T cell conversion in head and neck cancer. *J Immunother Cancer.* 2021;9(3):e002585. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002585>.
70. Ding H., Zhang L., Yang W. et al. Decoding neutrophil extracellular traps and key gene drivers in unexplained pregnancy loss. *Front Immunol.* 2025;16:1628337. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1628337>.
71. Miller D., Motomura K., Galaz J. et al. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol.* 2022;111(1):237–60. <https://doi.org/10.1002/jlb.5ru1120-787rr>.
72. Liu Y., Zhang Y., Du L., Chen D. The genetic relationships between immune cell traits, circulating inflammatory proteins and preeclampsia/eclampsia. *Front Immunol.* 2024;15:1389843. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1389843>.
73. Khan M.A., Alanazi F., Ahmed H.A. et al. C5a blockade increases regulatory T cell numbers and protects against microvascular loss and epithelial damage in mouse airway allografts. *Front Immunol.* 2018;9:1010. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01010>.
74. Li S., Zhu J., Zhao Y. et al. Metabolic disorder of nutrients – an emerging field in the pathogenesis of preeclampsia. *Front Nutr.* 2025;12:1560610. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1560610>.
75. Pierik E., Prins J.R., van Goor H. et al. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia? *Front Immunol.* 2020;10:3098. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03098>.

Сведения об авторах:

Степанян Наринэ Сергеевна / Narine S. Stepanyan. E-mail: mff5475485@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0177-9207>.

Корж Юлия Витальевна / Yulia V. Korzh, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6982-0271>.

Иванисова Наталья Григорьевна / Natalia G. Ivanisova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0601-6534>.

Рамазанов Абдулла Гаджиевич / Abdulla G. Ramazanov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2180-8999>.

Парагян Ирина Ашотовна / Irina A. Paragyan. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4509-8577>.

Эминова Карина Шамильевна / Karina Sh. Eminova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2207-496X>.

Рустамхан Лема Аминулло / Lema A. Rustamkhan, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3819-6346>.

Яхияева Эльвина Эрвиновна / Elvina E. Yakhyaeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5345-8299>.

Мирза Эльвира Мохаммад Ризаевна / Elvira M.R. Mirza. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4871-4907>.

Ершова София Сергеевна / Sofiya S. Ershova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8435-7182>.

Каракаев Амин Дахирович / Amin D. Karakaev. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0428-3748>.

Романова Натела Максимовна / Natela M. Romanova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4034-4818>.

Долгиева Лема Магометовна / Lema M. Dolgieva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9625-0164>.

Кононенко Вероника Алексеевна / Veronika A. Kononenko, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7155-5555>.