

Глава 4

Чем беременный человек отличается от обычного

Началось с того, что я катала Елизаветочку на роботе-пылесосе. Она веселилась, а я думала об эволюции. Я всегда о ней думаю. Если на базе одной функции (уборка помещения) возникает другая функция (развлечение младенцев), то обе они работают не идеально. Чтобы оптимизировать новую функцию, надо бы временно отключить или хотя бы замедлить предыдущую, но в настоящей жизни это проблематично. Именно потому так интуитивно привлекательны идеи разумного замысла, который бы позволял провернуть такой фокус.

А что насчет плацентарности? Не предоставляет ли долгое развитие младенца в матке уникальную возможность оптимизировать его мозг, пока к этому мозгу не предъявляет никаких требований внешняя среда? Я несколько дней носилась с этой идеей и вводила всякие поисковые запросы типа *viviparity promotes brain evolution**, но, на удивление, не нашла ничего толкового, а лишь многочисленные тонкости и частности про эндокринную регуляцию и геномный импринтинг.

Отчаявшись, пошла приставать к настоящим биологам — Александру Маркову и Николаю Кукушкину. Они оба отнеслись к моей гениальной идее скептически. Выразили сомне-

* Живорождение способствует эволюции мозга (англ.).

ние в том, что среднее млекопитающее как-то принципиально умнее средней птицы. Николай переадресовал мой запрос искусственному интеллекту ChatGPT, тот сразу предложил три подтверждающие статьи, но дальнейшие раскопки показали, что он их из головы выдумал. Александр сказал, что да, зоологи зубоскалят, что сумчатое животное не способно стать таким же умным, как плацентарное, потому что у него весь объем головы занимают сосательные мышцы и мозг отращивать некуда — но вообще-то нет никаких принципиальных запретов на то, чтобы сделать голову покрупнее и уместить в ней и то, и другое. И секрет успеха плацентарных скорее просто в том, что они более многочисленны и у них было больше попыток стать разумными. Предложил написать не книжку про физиологию беременности, а фантастический роман про сумчатых, в котором бы детеныш смотрел из сумки через окошко и набирался ума-разума. Отметил также, что живородящие ящерицы не умнее яйцекладущих, а вообще проблема рептилий скорее в отсутствии теплокровности, а проблема птиц — в адаптации к полету, на которую уходят все ресурсы. Вообще же, как подчеркнули оба биолога, моя главная проблема в том, что я сужу обо всех живых существах только лишь на примере Елизаветочки (меня эволюция готовила к тому, чтобы быть на ней всецело сфокусированной), а вот если бы я сравнивала, например, плацентарную землеройку с яйцекладущим вороном, то и выводы бы у меня получились другие. С тех пор я стараюсь смотреть на вещи шире. Преодолевать свой антропоцентризм и вообще фокус на млекопитающих. Помнить о том, что стратегий размножения существует великое множество.

Вот взять, например, женский вопрос. Кто такая женщина? Само это понятие применимо только к тем организмам, у которых есть половое размножение. И то не обязательно. Потому что бывает изогамия — это когда сливаются две одинаковые гаметы. У некоторых водорослей и грибов, например, так. И только когда появляется анизогамия, а по-



том ее крайняя форма — оогамия, при которой одна половая клетка крупная и содержит много питательных веществ, а вторая не несет ничего ценного, кроме ДНК, становится возможно сказать, что производитель немногочисленных крупных гамет называется женщиной, а производитель множества мелких называется мужчиной. Таким образом, биология учит нас тому, что женщина — это тот из партнеров, у которого яйца крупнее. Все остальное уже детали. Хромосомное определение пола, допустим, у птиц противоположно нашему, при наличии двух разных половых хромосом ZW получается самка, а из оплодотворенного яйца с двумя одинаковыми хромосомами ZZ развивается самец. Беременность, как вынашивание оплодотворенной яйцеклетки на ранних этапах ее развития, тоже в принципе может взять на себя и мужчина. Этим занимаются, например, морские коньки. Их беременные самцы реально толстенькие.

Само живорождение возникало в ходе эволюции много раз [1]. Оно не обязательно требует какой-то радикальной перестройки репродуктивной системы, если речь идет о том, чтобы детишки задержались в половых путях, чтобы лучше подготовиться к реальной жизни. Когда заканчивается тот за-

пас питательных веществ, который несла в себе яйцеклетка, эмбрионы могут уже начать питаться с помощью рта и, например, сожрать соседние неоплодотворенные яйцеклетки или даже родных братьев, что широко практикуется у акул. Если вынашивание детей дает эволюционные преимущества (за счет того, что у них снижается смертность благодаря лучшей защите от хищников и враждебных условий среды), то можно дальше развивать системы их подкармливания внутри (прямо через рот или через взаимодействие кровеносных систем), и тогда эволюционных преимуществ становится еще больше: материнскому организму теперь нет необходимости производить яйцеклетки с огромным запасом питательных веществ, рискуя, что они останутся неоплодотворенными и пропадут зря, а еще родителям не приходится охранять свое гнездо с отложенными яйцами, можно всю беременность спокойно ходить по своим делам. Отдельные виды, практикующие живорождение, встречаются на филогенетическом древе повсеместно: у множества беспозвоночных, чьи названия нормальному человеку ничего не скажут (например, у онихофор), у насекомых, у морских звезд, у рыб (особенно хрящевых), у саламандр, у жаб и лягушек (причем они могут вынашивать потомство не в половых путях, а, например, в собственной гортани или в кожных углублениях), у змей и ящериц, у вымерших морских рептилий, таких как ихтиозавры. Но только две группы живых существ занимаются живорождением всегда — это скорпионы и звери. (Звери — это термин, так называют всех млекопитающих, кроме утконоса и ехидны.)

Живорождение не обязательно сопровождается развитием плаценты, но это тоже не редкость. Плацента — как специфический сайт взаимодействия между тканями эмбриона и матери, способный к обмену гормонами, питательными веществами и отходами жизнедеятельности, — появлялась в ходе эволюции много раз. Независимо возникшие и потому разнообразно устроенные плаценты встречаются у хрящевых

и костистых рыб, лягушек, змей и ящериц, у сумчатых млекопитающих; высокая вариативность этого органа наблюдается и у плацентарных [2–4]. У нас, приматов, плацента, конечно же, самая лучшая, потому что это мы пишем учебники по сравнительной зоологии.

Вообще же между существом яйцекладущим и существом плацентарным нет какой-то эволюционно непреодолимой пропасти: под скорлупой скрываются желточный мешок (с запасами еды) и аллантоис (берущий на себя функции газообмена и накопления отходов жизнедеятельности), оба они соединены с эмбрионом кровеносными сосудами. Любая из этих сосудистых структур, или обе сразу, потенциально может быть использована для внедрения в организм матери. Кстати, поскольку сосуды, ведущие к аллантоису и желточному мешку, всегда выходят из живота эмбриона, то получается, что даже и у птиц, и у тех рептилий и примитивных млекопитающих, которые лишены плаценты, все равно есть пупок! Просто крохотный, незаметный.

Veni, vidi, vici

Статьи биологов о беременности жутковато читать в 2022 или 2023 году, слишком уж они напоминают описания боевых действий.

- “В ходе имплантации бластоциста подвергает эрозии эндометриальный эпителий, вторгается в подлежащую строму и частично разрушает кровеносные сосуды” [5].
- “При внутрисосудистой инвазии клетки вневорсинчатого трофобласта нарушают целостность спиральных артериол и замещают там клетки эндотелия и гладкой мускулатуры, снижая тонус сосудов, что необходимо для модулирования материнской гемодинамики и надлежащего кровоснабжения плода” [6].

- “В течение беременности зародышевая часть плаценты может рассматриваться как паразитический орган, который внедряется в материнскую стенку матки, локально подавляет материнский иммунный ответ и конфискует питательные вещества” [7].

Пятидневный человеческий эмбрион, он же бластоциста, — это плотное скопление клеток, окруженное однослойной шарообразной оболочкой. Из внутренней клеточной массы получится человек, а внешний слой, трофобласт, будет отвечать за взаимодействие с материнским организмом. Он сформирует эмбриональную часть плаценты, а некоторые его клетки, отделившись от основной массы, проникнут глубже в стенку матки, чтобы изменить ее свойства, в первую очередь простимулировать кровоснабжение. Упомянутые выше спиральные артериолы (специализированные мелкие артерии) будут снабжать межворсинчатое пространство, где кровь разливается целым озером, в которое погружены выступы плаценты с сосудами, снабжающими плод. В научных статьях так и пишут, *bathed*. Принимают ванну то есть ворсинки плаценты в материнской кровушке.

Но интерфейс для взаимодействия матери и плода — это не просто две сети сосудов, передающие еду и кислород в одну сторону, а углекислый газ и продукты обмена веществ в другую. Это еще и непрерывный обмен молекулярными сигналами. Чтобы выжить, зародышу нужно обойти механизмы иммунной защиты матери и не быть отторгнутым как чужеродное существо, перестроить ее обмен веществ так, чтобы получать достаточно еды, а в идеале еще и подействовать на психику, поощряя эмоции, благоприятные для беременности и последующей заботы о потомстве*. Плацента сама по себе потребляет столько же кислорода и глюкозы,

* “Беременность — это специализированная форма внутривидового паразитизма”, — сообщает нам кембриджский биолог Дэвид Бейнбридж, проводя далее аналогии с паразитическими самцами у червей и рыб [1].

сколько и доношенный ребенок, притом что весит примерно в шесть раз меньше [6]. Энергия требуется для того, чтобы транспортировать нужные молекулы без оглядки на их концентрацию в крови матери и ребенка, не пропускать ненужные молекулы и даже обезвреживать их, а также вырабатывать гормоны и прочие биологически активные вещества.

Любой орган реализует свои специфические свойства благодаря набору генов, которые считываются именно в его клетках: в печени одни, в мозге другие. У плаценты, расположенной на границе между мирами, есть ряд примечательных особенностей регуляции генов. Например, для нее очень характерен геномный импринтинг, а еще в ней процветают эндогенные ретровирусы.

Большинство генов (мы сейчас не говорим о половых хромосомах) в организме продублированы: человек получает одну копию от папы, а другую от мамы. Это повышает надежность системы: практически у каждого человека есть какие-нибудь опасные мутации*, но большинство из них не вызывают проблем, потому что компенсируются правильным вариантом от второго родителя. Однако некоторые гены подвержены импринтингу, то есть одна из копий с самого начала выключена и не работает, и организм должен пользоваться копией гена, унаследованной только от мамы или только от папы. Этот занимательный факт широко известен потому, что вызывает технические сложности при создании генетически общих детей в однополых парах, но в дополнение к этому геномный импринтинг повышает уязвимость, если оказалась повреждена нужная копия. Например, с геномным импринтингом связан синдром Прадера — Вилли: на-

* У меня, например, есть мутация в гене *MEFV*. Это не опасно, потому что вторая копия гена у меня в норме. Но было важно родить Елизаветочку от человека, у которого такой мутации нету. Ей, в свою очередь, перед заведением детей нужно будет проверить, унаследовала ли она мутацию от меня. При несоблюдении таких мер безопасности в семье может появиться средиземноморская лихорадка — болезнь с периодическими приступами боли в брюшной полости.

рушения обмена веществ, обусловленные поломками на 15-й хромосоме, унаследованной именно от отца — и неважно, что с материнской копией все в порядке.

Известно несколько сотен генов, всегда подверженных импринтингу и принимающих участие в развитии именно эмбриона и его плаценты [8–10]. Многие из них связаны с поддержанием баланса между интересами плода и интересами матери. Например, ген *LGF2* кодирует инсулиноподобный фактор роста 2 и способствует перераспределению ресурсов в пользу растущего плода; считывается именно его копия, полученная от отца. В свою очередь, мать предоставляет ген *LGF2R* (буква *R* здесь означает “рецептор”): он требуется, чтобы контролировать аппетиты наследника, связывая этот фактор роста и отправляя на уничтожение его избыточно синтезированные копии. В среднем отцовские гены как раз способствуют ускоренному росту плода и плаценты, а также более протяженной беременности, а материнские — наоборот. Вместе получается баланс, а если какие-то из них повреждены, то плод вырастает слишком маленьким или слишком большим, то и другое нехорошо.

Некоторые отцовские гены, необходимые для развития плаценты, на самом деле не отцовские. Они вирусные. И некоторые материнские тоже. Примерно 8% генома человека составляют эндогенные ретровирусы, то есть генетическая информация, присутствовавшая когда-то в составе вирусных частиц, но при заражении встроившаяся в наши клетки и передающаяся по наследству миллионы лет кряду. Долгое время эндогенные ретровирусы считались генетическим мусором. Их работа в клетках человека, как правило, подавлена, на них навешаны метильные группы $-CH_3$, препятствующие считыванию ДНК. Эндогенные ретровирусы в большинстве своем не работают ни в организме матери, ни в организме зародыша — но еще как работают в трофобласте и в плаценте. Они могут как производить собственные белки, так и принимать участие в регуляции считывания человеческих генов,

предоставляя обширные возможности для эволюционных перестроек. Предполагается, что “одомашнивание” ретровирусов стало ключевым событием в обособлении группы плацентарных млекопитающих примерно 150 миллионов лет назад, что эмбриончики поставили вирусные свойства себе на службу, чтобы подчинять себе своих матерей, и благодаря этому добились столь выдающихся эволюционных успехов [7, 11]. Вирусные по происхождению гены *Peg10* и *Peg11*^{*}, например, способствуют росту капилляров — если их повредить, экспериментальные мышата погибнут от недостаточного питания на ранних стадиях эмбриогенеза. От вирусов же мы позаимствовали ген *ERVWE-1*, кодирующий белок синцитин-1, — это уже в нашей, обезьяньей, эволюционной линии всего лишь 25 миллионов лет назад (хотя у других млекопитающих встречаются его аналоги). Сами вирусы используют его, чтобы проникать в клетки, а в человеческой плаценте он способствует слиянию клеток трофобласта в гигантскую многоядерную структуру — синцитиотрофобласт. На второй неделе после оплодотворения синцитиотрофобласт необходим для успешной имплантации эмбриона в стенку матки, а впоследствии на протяжении всей беременности выступает в роли границы между ворсинками хориона, внедрившимися в стенку матки, и омывающей их материнской кровью. Синцитиотрофобласт пропускает через себя питательные вещества, необходимые для эмбриона, производит и выделяет в кровь матери разнообразные биологически активные молекулы, а еще служит физическим барьером как для патогенов, так и для материнских лейкоцитов: в норме они выходят из крови в окружающие ткани, протискиваясь между клетками, но вдоль синцитиотрофобласта можно долго плыть, не находя никакого “между”, тем более что по мере его повреждения с ним сливаются новые клетки из подлежащего слоя [12, 13]. Кроме

* *PEG* расшифровывается незамысловато: *paternally expressed gene*; экспрессирующиеся по отцовской линии гены номер 10 и номер 11.

того, эндогенные ретровирусы унаследовали от своих диких предков способность непосредственно подавлять иммунитет хозяина, вмешиваясь в производство цитокинов (сигнальных молекул иммунной системы) и влияя на интенсивность размножения иммунных клеток [14, 15]. Предполагается, что человеческий эмбрион обращает эти свойства себе на пользу, спасаясь от отторжения со стороны иммунной системы матери, хотя не вполне ясно, насколько важную роль играет именно этот механизм защиты, поскольку существует и множество других.

Посторонним В.

Работа иммунной системы при беременности — это еще сложнее, чем просто работа иммунной системы! В организме появляется постороннее существо, у которого половина генов от другого человека, и надо, с одной стороны, на него не нападать, но с другой стороны — сохранить все-таки нормальную работу защитных механизмов, чтобы оберегать мать и ребенка от инфекционных заболеваний.

Если вы много читали научпоп* (или изучали иммунологию), то вы знаете, что на поверхности клеток есть белки главного комплекса гистосовместимости (они же МНС, или, применительно к человеку, HLA), задача которых — выставлять на поверхность фрагменты внутреннего содержания клетки, чтобы иммунная система оценивала, не представляет ли эта клетка угрозы. Заодно оцениваются и сами МНС-белки, поскольку они очень разнообразны. Их несоответствие тому, к чему иммунная система привыкла, — ключевая проблема при пересадке органов, именно поэтому требуется максимально возможное генетическое совпадение между

* Например, меня! В желтой книжке есть полглавы про МНС-гены, а в розовой много про Т-хелперов и прочие иммунные клетки. И про ретровирусы там тоже есть.

донором и реципиентом. Так вот: на поверхности синцитиотрофобласта никаких МНС нет вообще. Он старается быть как будто бы невидимым для иммунной системы. На поверхности других клеток плаценты МНС есть, но нестандартные: отсутствуют белки классов А и В, сильно отличающиеся у разных людей, а есть только С, Е, G и F, из которых только С более или менее разнообразны, а остальные три класса демонстрируют довольно скудный набор вариантов, так что МНС, унаследованные от отца, могут и не насторожить иммунную систему матери. К тому же представители классов Е и G сами по себе подавляют агрессивные популяции иммунных клеток (например, цитотоксическую активность), причем G могут находиться не только на поверхности клеток, но и поступать в кровотоки, чтобы снижать активность иммунитета и за пределами плаценты [16].

Известно много молекул, которые производятся во время беременности и способствуют защите плода от иммунитета матери. Трофобласт производит белок В7Н1, который действует на Т-клетки иммунной системы матери, способствуя их дифференцировке в регуляторные Т-лимфоциты, подавляющие активность провоспалительных Th17. Еще трофобласт производит фермент IDO, снижающий количество триптофана, а тот, в свою очередь, необходим для размножения Т-лимфоцитов, то есть их количество снижается. Клетки материнского эндометрия под действием эстрогена и прогестерона вырабатывают белок галактин-1, который важен для сохранения беременности, причем в случае экспериментальных мышей роль его увеличивается, когда отец генетически далек от матери. Извините за обилие малознакомых слов, я не имею в виду, что вы должны их запоминать, я просто таким образом демонстрирую, что система многокомпонентная и притом неплохо изученная.

Всего этого совершенно недостаточно — к счастью! — чтобы вообще отключить материнский иммунитет. Более того, взаимодействие эмбриона и иммунных клеток ма-

тери — ключевое условие благополучного развития беременности. Причем важно, что это динамическая система, характеристики которой сильно различаются в первом, втором и третьем триместре. Имплантация эмбриона и последующее образование плаценты сопровождаются состоянием, очень похожим на воспаление [5, 17]. В самом начале беременности в стенке матки увеличивается концентрация иммунных клеток (в частности, Т-хелперов типа 1, натуральных киллеров, макрофагов, дендритных клеток), и они активно вырабатывают разнообразные маркеры воспаления (например, интерлейкин-1 или интерлейкин-6). В то же время в этой пестрой тусовке нет нейтрофилов, хотя как раз эти иммунные клетки массово сбегаются сожрать все живое в случае стандартной воспалительной реакции, а еще отсутствует характерный для нее простагландин $PGF_{2\alpha}$, который вызвал бы сокращения матки. Такое необычное, “хорошее”, воспаление не представляет угрозы для эмбриона, даже наоборот. Если его ослабить у экспериментальных мышей, то имплантации не происходит. Если его дополнительно спровоцировать у человека, слегка травмировав эндометрий перед пересадкой эмбриона при ЭКО, то эмбрион приживается с большей вероятностью. Воспаление оказывается необходимым, чтобы реорганизовать кровеносные сосуды, вылечить повреждения, которыми сопровождается перестройка стенки матки, избавиться от клеточного мусора, образовавшегося в процессе. Когда имплантация произошла и плацента образовалась, признаки воспаления исчезают. На протяжении большей части беременности баланс между Т-хелперами первого и второго типа сдвинут в сторону последних: это означает, что клеточный иммунитет менее активен по сравнению с гуморальным и в целом организм не склонен к лишним воспалениям. А вот ближе к концу третьего триместра, когда плод готов к самостоятельной жизни, иммунные клетки активно мигрируют в мышечный слой матки и снова запускают там со-



стояние, подобное воспалению (на этот раз и с участием $PGF_{2\alpha}$), что играет заметную роль в инициации родов, равно как и в их благополучном протекании со своевременным отторжением плаценты.

Изменения баланса между разными типами иммунных клеток во время беременности вполне ожидаемо влияют на то, как будут протекать у будущей матери различные заболевания. Если говорить о хороших новостях, то беременность часто сопровождается ремиссией аутоиммунных заболеваний. Правда, не всех, а тех из них, для которых важны Т-хелперы первого типа. Это, например, ревматоидный артрит или рассеянный склероз [18]. К сожалению, после родов болезнь часто возвращается с прежней силой, так что мантра “роди и все пройдет” не подтверждается наукой даже там, где можно подтянуть к ней конкретные иммунологические механизмы.

С инфекционными заболеваниями дела тоже обстоят по-разному. Существует ряд болезней, о которых известно, что беременные подвержены им в большей степени и переносят их тяжелее [19]. Самый яркий пример — это грипп, особенно в те годы, когда появляется какой-нибудь новый неприятный штамм. От испанки в 1918 году умирали при-

мерно 2% заболевших людей вообще и 27% (!) заболевших беременных женщин. Во время пандемии свиного гриппа в 2009 году две трети заболевших беременных женщин (ну, среди тех, кто болел достаточно тяжело, чтобы обратиться к врачу) были госпитализированы, 22% из них попали в реанимацию и 6% умерли. К счастью, вакцинация от гриппа для беременных разрешена, рекомендуется и вызывает ничуть не менее успешное формирование антител, чем среди обычных людей [20]. То же самое можно сказать и о коронавирусе: своевременная ревакцинация от него (перед беременностью и/или в процессе) очень важна. Беременные женщины легко подхватывают SARS-CoV-2 (при массовых скринингах оказываются зараженными примерно в два раза чаще, чем среднестатистический человек). По сравнению с небеременными женщинами такого же возраста беременные в 2,9 раза чаще нуждаются в искусственной вентиляции легких и в 1,7 раза чаще умирают [21]. Другие примеры инфекций, которыми беременные женщины легче заражаются или тяжелее болеют, — это герпес, корь, а также менее актуальные для нас в Европе малярия и гепатит E.

С другой стороны, некоторые механизмы врожденного иммунитета во время беременности работают как раз активнее, и поэтому исследователи осторожно и вскользь упоминают, что от каких-то болезней беременные, возможно, защищены и лучше, чем просто люди. Не приводят, однако, конкретных примеров, потому что эксперимент, в котором бы добровольцев заражали специально, в случае с беременными женщинами не одобрит ни одна этическая комиссия, а наблюдения относительно меньшей частоты заражения беременных в естественной среде обитания (такие есть, например, в Англии для токсоплазмоза) с высокой вероятностью не имеют ничего общего с работой иммунной системы, а связаны только с изменениями поведения женщин, осведомленных о своей беременности, о путях передачи токсоплазмоза и о его опасности для плода. Есть и противоположный при-

мер: беременные женщины чаще заражаются ВИЧ от своих партнеров, и тоже неясно, играют ли тут какую-то роль изменения в работе иммунной системы или все дело в том, что в случае наступления беременности партнеры перестают использовать презервативы.