

ОСОБЕННОСТИ МЕСТНОГО И СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С АНОВУЛЯТОРНЫМ СИНДРОМОМ

Михнина Е.А.¹, Комаров Е.К.¹, Давыдова Н.И.²,
Эллиниди В.Н.², Калинина Н.М.², Добротворцева О.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

² Всероссийский Центр экстренной и радиационной медицины МЧС России им. А.С. Никитина, Санкт-Петербург

Резюме. У женщин с ановуляторным синдромом и нарушением репродуктивной функции персистирующая ациклическая гипоэстрогемия и недостаточность прогестерона связаны с нарушением морфологической структуры эндометрия, повышенной экспрессией рецепторов эстрогенов, прогестерона, перераспределением NK-клеток с преобладанием CD16⁺NK-клеток в эндометрии, при этом сниженное количество CD16⁺NK-клеток и цитотоксических CD8⁺T-лимфоцитов в крови сочеталось с повышением уровнем IFN γ в сыворотке и увеличением спонтанной продукции TNF α .

Ключевые слова: репродуктивная функция, гормональная недостаточность яичников, эндометрий, половые стероиды и их рецепторы, местный и системный иммунитет.

Michnina E.A., Komarov E.K., Davydova N.I., Ellinidy V.N., Kalinina N.M., Dobrotvorceva O.A.

FEATURES OF LOCAL AND SYSTEMIC IMMUNITY, AND MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF ENDOMETRIUM IN WOMEN WITH ANOVULATORY SYNDROME

Abstract. Persisting acyclic hypoestrogenemia and progesterone insufficiency in the women with anovulatory syndrome and altered reproductive functions are associated with disturbed endometrial morphology, increased expression of receptors for estrogens, progesterone, redistribution of NK cells with predominance of CD16⁺ NK cells in endometrium. Meanwhile, decreased number of CD16⁺ NK cells and cytotoxic CD8⁺ T cells in blood was accompanied by increased serum IFN γ levels, and enhanced spontaneous production of TNF α . (*Med. Immunol., vol. 10, N 4-5, pp 353-360*)

Известно, что циклическая трансформация эндометрия под воздействием изменяющейся продукции овариальных стероидов (эстрогенов и прогестерона) характеризуется не только изменением морфологической структуры, но и перераспределением иммунокомпетентных клеток в эндометрии. В частности, в секреторном эн-

дометрии и эндометрии на ранних сроках беременности значимую популяцию лимфоцитов составляют NK-клетки, несущие поверхностный маркер CD56⁺CD16⁻ [9; 10]. Им принадлежит существенная роль в плацентации и поддержании беременности на ранних сроках [15]. Быстрое увеличение количества CD56⁺NK-клеток в эндометрии наблюдается на 3-5 дни после овуляторного пика ЛГ, совпадает с началом децидуализации стромальных клеток и сохраняется вплоть до предменструального периода [21].

Циклическое изменение количества эндометриальных NK-клеток предполагает гормоно-

Адрес для переписки:

Калинина Наталья Михайловна

Тел.: (812) 594-87-26.

Факс: (812) 541-88-05.

E-mail: kalinina@arcem.spb.ru

зависимый характер накопления их в эндометрии. Показано, что эстрогены и прогестерон не оказывают прямого влияния на пролиферацию, цитотоксическую активность и регуляторную функцию эндометриальных NK-клеток из-за отсутствия в CD56⁺NK-клетках классических рецепторов эстрогенов и прогестерона [11]. Тем не менее, и эстрогены, и прогестерон способны стимулировать миграцию периферических CD56⁺NK-клеток, усилить экспрессию молекул адгезии как на CD56⁺NK-лимфоцитах, так и на клетках эндометрия [3; 11]. Кроме того, по данным ряда авторов, прогестерон влияет на стимулированную пролиферацию эндометриальных CD56⁺NK-клеток *in situ*, усиливает продукцию цитокинов и регуляторных молекул как иммунокомпетентными клетками, так и клетками эндометрия (транскрипционные факторы, металлопротеиназы и т.д.) [12; 16; 22].

Влияние гормональной недостаточности яичников на содержание NK-клеток в эндометрии изучено недостаточно.

Задачей работы явилось изучение субпопуляций CD56⁺ и CD16⁺NK-клеток, лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR⁺, и В-клеток в эндометрии женщин с ановуляторным синдромом в сопоставлении с морфологической структурой эндометрия, экспрессией рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) эпителиальными и стромальными клетками эндометрия и показателями системного иммунитета.

Материалы и методы

Обследовано 49 женщин репродуктивного возраста (30/20-43 лет) с нормогонадотропной недостаточностью яичников и ановуляторным синдромом (АС). У большинства из них наблюдалось бесплодие (83,7%), в том числе первичное у 65,85%. Невынашивание беременности отмечено у 9 женщин.

В контрольную группу включено 30 фертильных женщин репродуктивного возраста (30±4,7 лет) с регулярным овуляторным менструальным циклом.

Гормональную функцию яичников оценивали по результатам тестов функциональной диагностики, эхографического исследования органов малого таза (на 11-13 дни менструального цикла и/или мониторинг фолликула), гормонального исследования — определения содержания в крови пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2) в фолликулярную фазу и прогестерона в лютеиновую фазу цикла, а также андрогенов: тестостерона (Т), свободного Т, андростендиона (А4), дегидроэпиандростендиола

(ДГЭА) и дигидротестостерона (ДН-Т) методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Критерии исключения: гиперпролактинемическая, гипергонадотропная и гиперандрогенная формы ановуляторного синдрома, прием оральных контрацептивов в последние 3 месяца, наличие воспалительных, аутоиммунных заболеваний.

Биопсия эндометрия выполнена у 44 женщин, в 4 случаях в пролиферативную и в 40 случаях в секреторную фазы цикла. Проведена оценка гистологической структуры эндометрия по общепринятой методике. В образцах ткани эндометрия выполнено исследование экспрессии рецепторов половых стероидов и содержания субпопуляций NK-клеток (CD16⁺, CD56⁺) с применением авидин-биотин-пероксидазного метода и моноклональных антител фирмы «Novocastra» (Великобритания).

Определение цитокинов проводилось методом ИФА: IFN α , TNF α , IL-2, IL-4, IL-6 с использованием тест-систем фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), IFN γ — тест-системы фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Обработка запросов базы данных о пациентах осуществлялась в программах Excel 2003 и Statistica v.6. Статистическую оценку связи переменных осуществляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона, либо коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Оценка статистической значимости различий проводилась с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни, χ^2 .

Результаты

В таблице 1 представлены результаты исследования гормонального статуса.

Из таблицы 1 видно, что в исследуемой группе уровни пролактина, ФСГ в крови не отличались, а эстрадиола на 3-7 дни и прогестерона на 18-23 дни цикла были достоверно снижены по сравнению с группой фертильных женщин. Содержание андрогенов в крови не превышало нормативных значений.

По данным эхографического исследования толщина эндометрия у женщин с АС в пролиферативную и секреторную фазы цикла была достоверно меньше (6 и 8 мм), чем в группе фертильных женщин (7 и 9 мм, $p = 0,01$ и $p = 0,003$ соответственно). Отмечена прямая корреляционная зависимость между толщиной эндометрия на 18-23 дни менструального цикла и уровнем Е2 в крови ($r = 0,36$; $p = 0,02$).

При морфологическом исследовании эндометрия на 10-14 дни цикла у 2 из 4 женщин с АС выявлена железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ), у 1 — функциональный полип эндоме-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ ПРОЛАКТИНА, ГОНАДОТРОПИНОВ, Е2 НА 3-7 ДНИ ЦИКЛА, ЛГ, Е2, ПРОГЕСТЕРОНА НА 18-23 ДНИ ЦИКЛА У ФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН И ПРИ СПЯ
(медиана, диапазон, n – количество выполненных исследований)

Группы обследованных/ уровень гормонов	Пролактин, мМЕ/л	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	Е2, пмоль/л	ЛГ, МЕ/л	Е2, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
	3-7 дни цикла				18-23 дни цикла		
Фертильные женщины	352,5 (137,6-587,0) n = 12	6,1 (4,5-10,8) n = 11	5,3 (3,9-9,2) n = 10	394,5 (290,0-634,0) n = 11	3,6 (0,2-5,6) n = 12	512,9 (192,6-881,0) n = 20	40,2 (16,8-78,1) n = 20
Женщины с СПЯ	383,4 (117,0-1258,0) n = 23	6,3 (2,1-11,2) n = 25	6,8 (1,5-36,3) n = 23	211,4* (45,0-410,0) n = 17	11,8* (4,3-57,6) n = 19	300,0 (97,0-910,0) n = 19 p = 0,08	5,7* (0,5-16,1) n = 21

Примечание. * – $p < 0,05$, различия с группой фертильных женщин, критерий Манна–Уитни.

трия (ПЭ) и еще в одном случае – гипопластичный эндометрий (ГЭ). Эндометрий женщин, обследованных на 16-26 дни цикла, характеризовался пролиферативными процессами: в 57,5% выявлена ЖГЭ, в 22,5% – ПЭ, в 5% – базальная гиперплазия (БГ), в 7,5% случаев – ГЭ. Мононуклеарная инфильтрация (МНИ) отмечена у 52% обследованных женщин.

Содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в стромальных и железистых клетках эндометрия у женщин с АС представлено в таблице 2.

В результате гипоэстрогенемии у женщин с АС эндометрий пролиферативной фазы характеризовался тенденцией к снижению экспрессии РЭ в строме и достоверным снижением экспрессии РП в строме и в железах.

В раннюю «секреторную» фазу цикла экспрессия РП в железах сохранялась на достоверно более низком уровне, чем в группе фертильных женщин.

В эндометрии средней «секреторной» фазы цикла экспрессия РЭ и РП была достоверно выше, чем в группе фертильных женщин в ре-

зультате ациклического влияния эстрогенов и недостаточности прогестерона. При корреляционном анализе выявлена прямая зависимость между уровнем Е2 в сыворотке и экспрессией РЭ и РП в строме ($r = 0,58$; $p = 0,03$ и $r = 0,56$; $p = 0,03$ соответственно) и обратная между экспрессией РП в железах и уровнем прогестерона в сыворотке ($r = -0,33$; $p = 0,04$).

Результаты определения количества иммунокомпетентных клеток в эндометрии женщин с АС представлены в таблице 3.

В пролиферативном эндометрии по количеству CD56⁺NK-клеток группы сравнимы. Выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством CD56⁺NK-клеток в эндометрии и экспрессией РЭ как в железах, так и в строме ($r = 0,95$; $p = 0,01$ и $r = 0,93$; $p = 0,008$ соответственно) и экспрессией РП в строме ($r = 0,95$; $p = 0,01$).

В эндометрии «секреторной» фазы цикла наблюдалось достоверное снижение количества CD56⁺NK-клеток при сопоставлении с группой фертильных женщин.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ АНДРОГЕНОВ В СЫВОРОТКЕ ФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН И ПРИ СПЯ
(медиана, диапазон, n – количество выполненных исследований)

Группы обследованных/ уровень андрогенов	Т, нмоль/л	Свободный Т, пмоль/л	ДГЭА, нмоль/л	А4, нмоль/л	ДН-Т, пг/мл	17-ОН-Р ПФ**, нмоль/л	17-ОН-Р СФ**, нмоль/л
Фертильные женщины	1,63 (0,35-2,6) n = 13	5,65 (2,3-13,9) n = 8	13,7 (1,1-21,1) n = 14	4,1 (1,0-6,4) n = 12	305,1 (166,0-370,0) n = 5	3,56 (2,2-3,2) n = 4	3,01 (0,6-3,6) n = 4
Женщины с СПЯ	2,5* (1,2-5,5) n = 25	14,99* (3,7-22,1) n = 18	22,7* (5,2-51,0) n = 25	5,5* (2,6-15,6) n = 22	403,5* (179,0-800,0) n = 18	3,4 (0,7-4,8) n = 11	9,7 (4,0-15,4) n = 2

Примечания. * – $p < 0,05$, различия с группой фертильных женщин, критерий Манна–Уитни; ** – ПФ – пролиферативная фаза цикла; СФ – секреторная фаза цикла.

ТАБЛИЦА 3. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ У ФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН И ПРИ СПЯ

Показатели иммунограммы/ группы обследованных	Фертильные женщины n = 18	Женщины с СПЯ n = 15
Лимфоциты, %/абс. в 1 мм ³	1796 (1426-2599)	1980 (1100-3872)
CD3, %/CD3 ⁺ , абс.	73,59/1412 (60,0-79,5/1138-1810)	72,0/1413 (62,0-84,0/775-3059)
CD4, %/CD4 ⁺ , абс.	44,4/866 (27,0-47,7/571-1165)	45,0/842 (30,0-59,0/482-1932)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %/CD3 ⁺ CD8 ⁺ , абс.	27,3/504 (19,4-35,8/413-788) n = 17	21,0*/426* (10,0-39,0/141-829)
CD4 ⁺ CD8 ⁺ , %/CD4 ⁺ CD8 ⁺ , абс.	1,0/18 (0,1-5,0/5-140)	0,55/10 (0,1-0,7/3-22) n = 4
CD4/CD8	1,57 (1,2-1,85)	2,349 (0,9-3,2)
CD16 ⁺ , %/CD16 ⁺ , абс.	13,7/251 (4,0-20,1/176-421)	15,0/245 (3,0-20,0/38-593)
NKA, %	42,5 (32,8-44,0)	38,0 (18,0-48,0) n = 6
CD56, %/CD56, абс.	0,9/18 (0,2-2,4/10-27)	0,9/19 (0,2-4,4/4-100) n = 9
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %/CD16 ⁺ CD56 ⁺ , абс.	0,75/13 (1,5-2,0/7-50)	0,2/4 (0,2-1,0/3-26) n = 3
CD20, %/CD20, абс.	12,0/205 (6,3-18,0/155-253)	9,0*/199 (3,0-17,0/38-312)
CD25, %/CD25, абс.	2,25/40 (0,9-5,7/17-99)	2,0/47 (0,1-19,0/2-291)
HLA-DR, %/HLA-DR, абс.	8,8/177 (6,1-15,1/150-274)	8,0/168 (3,0-18,0/77-348)
CD95, %/CD95, абс.	3,8/77 (2,4-6,6/55-117)	5,0/96 (1,2-6,0/30-231) n = 11

Примечание. * – $p < 0,05$, различия с группой фертильных женщин, критерий Манна–Уитни.

Эндометрий пролиферативной и секреторной фаз менструального цикла женщин с АС характеризовался достоверно повышенным количеством CD16⁺NK-лимфоцитов. Выявлена прямая корреляционная зависимость между повышенным количеством CD16⁺NK-клеток в эндометрии секреторной фазы и уровнем E2 в сыворотке ($r = 0,75$; $p = 0,002$).

В таблицах 4 и 5 представлены показатели системного иммунитета женщин с АС.

У женщин с АС сниженное количество CD56⁺NK-клеток в эндометрии сочеталось с повышенным абсолютным количеством CD56⁺NK-клеток в периферической крови, которое при корреляционном анализе имело обратную зависимость со сниженным уровнем E2 в сыворотке крови на 3-7 дни цикла ($r = -0,73$; $p = 0,04$).

Напротив, повышенное содержание CD16⁺NK-клеток в эндометрии женщин с АС сочеталось со сниженным абсолютным количеством CD16⁺NK-клеток в периферической крови. Между абсолютным содержанием CD16⁺NK-клеток в периферической крови и количеством CD16⁺NK-клеток в эндометрии в лютеиновую фазу цикла выявлена обратная корреляционная зависимость ($r = -0,70$; $p = 0,02$).

При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у женщин с АС нами не выявлено изменений в содержании CD4⁺T-лимфоцитов в крови. Однако абсолютное и относительное количество CD8⁺T-лимфоцитов было достоверно ниже, чем в группе фертильных женщин. Возможно, это связано с миграцией CD8⁺T-лимфоцитов в эндометрий под влиянием недостаточности эстрадиола и прогестерона, так, корреляционный анализ выявил прямую зависимость между абсолютным и относительным количеством лимфоцитов CD8⁺ в крови и уровнями E2 и прогестерона в сыворотке ($r = 0,81$; $p = 0,002$; $r = 0,86$; $p = 0,002$ и $r = 0,66$; $p = 0,03$ соответственно).

Известно, что CD8⁺T-лимфоциты составляют до 70% эндометриальных T-лимфоцитов и преобладают в эндометрии пролиферативного типа [2].

У женщин с АС согласно результатам морфологического исследования пролиферативный тип эндометрия наблюдался в 65% случаев, а МНИ при отсутствии патогена – в 52%. Отсутствие патогена у обследованных женщин подтверждено результатами микробиологического обследования и сопоставимым с группой фертильных женщин количеством лимфоцитов, несущих марке-

ТАБЛИЦА 4. УРОВЕНЬ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ *IN VITRO* И *IN VIVO* ФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН И С СПЯ
(медиана, диапазон, n – количество выполненных исследований)

Уровни цитокинов/группы обследованных		Фертильные женщины n = 18	Женщины с СПЯ
IL-2, ед/мл	спонтанная	1,5 (0,8-5,0)	2,0 (1,3-5,7) n = 8
	индуцированная	45,0 (24,0-55,0)	22,65 (2,1-73,6) n = 8
IL-4, пг/мл	спонтанная	26,0 (20,0-49,0)	32,0 (15,0-114,0) n = 5
	индуцированная	173,0 (108,0-958,0)	69,0 (26,0-334,0) n = 5
	в сыворотке	25,0 (20,0-43,0)	20,0 (20-45) n = 5
IFN α , пг/мл	спонтанная	50,0 (23,0-50,0)	32,0 (10-50) n = 11
	индуцированная	146,5 (113,0-314,0)	83,0 (53-652) n = 11
	в сыворотке	50,0 (20,0-50,0)	20,0 (10,0-50,0) n = 11
IFN γ , пг/мл	спонтанная	20,0 (15,0-58,0)	61,5* (16,0-155,0) n = 14
	индуцированная	1480,0 (1009,0-2163,0)	358,0* (104,0-2700,0) n = 14
	в сыворотке	24,0 (20,0-50,0)	93,0* (20,0-470,0) n = 7
TNF α , пг/мл	спонтанная	30,0 (20,0-52,0)	70,0* (19,0-682,0) n = 15
	индуцированная	1077,0 (529,0-1301,0)	406,0* (80,0-1915,0) n = 15
	в сыворотке	30,0 (15,0-50,0)	50,0 (10,0-1551,0) n = 18

Примечание. * – p < 0,05, различия с группой фертильных женщин, критерий Манна–Уитни.

ры активации HLA-DR⁺, CD25⁺, CD95⁺, а также уровнем спонтанной продукции IL-2.

У женщин с ановуляторным синдромом были достоверно повышены содержание IFN γ в сыворотке, спонтанная продукция TNF α , достоверно снижена индуцированная продукция

IL-2 и отмечалась тенденция к повышению уровня спонтанной продукции и содержания в сыворотке IL-6, содержания в сыворотке IL-4 в сравнении с группой фертильных женщин. Корреляционный анализ выявил прямую зависимость между спонтанной продукцией

ТАБЛИЦА 5. УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ (МЕ/мл) В КРОВИ У ФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН И С СПЯ
(медиана, диапазон, n – количество выполненных исследований)

Группы обследованных/ уровни антител	АФА	АСА	АОА	АЗА
Фертильные женщины	0 (0-10) n = 11	0 (0-70) n = 10	8 (5-10) n = 8	235 (170-365) n = 11
Женщины с СПЯ	0 (0-11) n = 28	0 (0-69) n = 24	6* (0-13) n = 21	225 (145-800) n = 16
Всего	39	34	29	27

Примечание. * – различия по отношению к группе фертильных женщин, критерий Манна–Уитни.

TNF α и повышенной экспрессией РП в железах «секреторной» фазы цикла, по-видимому, как следствие снижение синтеза половых стероидов ($r = 0,75$; $p = 0,01$).

Обсуждение

Физиологическое повышение CD56⁺NK-клеток в эндометрии лютеиновой фазы цикла может быть обусловлено влиянием прогестерона, который стимулирует экспрессию рецепторов хемокинов в эндометрии и хоминговых рецепторов на NK-клетках [19], а также пролиферацию эндометриальных CD56⁺NK-клеток [7]. У женщин с НЛФ количество CD56⁺NK-клеток в эндометрии снижено [20].

Полученные нами результаты показали, что при АС количество CD56⁺NK-клеток в эндометрии, обследованном на 16-26 дни цикла, также снижено и сочеталось с избыточным количеством в эндометрии CD16⁺NK-клеток, обладающих высоким цитотоксическим потенциалом. Выявленное нарушение фенотипического состава NK-клеток эндометрия у женщин с АС гормонозависимо и, по-видимому, обусловлено миграцией NK-клеток в эндометрий, доказательством чего является обратная корреляционная зависимость между содержанием NK-клеток в крови и в эндометрии.

Кроме того, нельзя исключить, что изменение содержания CD16⁺ и CD56⁺NK-клеток в крови у женщин с ановуляторным синдромом опосредованно гормональной недостаточностью яичников. Однако данные о влиянии прогестерона на NK-клетки противоречивы. По данным Yovel G. и соавт. (2001), содержание NK-клеток в крови у женщин репродуктивного возраста не изменяется в зависимости от фазы менструального цикла [23] и, вероятно, не зависит от содержания прогестерона в крови. По данным Inoue T. с соавт. (1996), прогестерон увеличивал количество CD56⁺NK-клеток в культуре мононуклеарных лейкоцитов периферической крови [7].

Влияние высоких уровней эстрадиола *in vitro* усиливало пролиферацию NK-клеток [18]. По данным Page S.T. и соавт. (2006), тестостерон или его метаболиты, в том числе эстрадиол, подавляли пролиферацию NK-клеток у здоровых мужчин и мужчин-транссексуалов.

Не исключено, что полученные нами данные о повышении содержания CD56⁺NK-клеток и понижении содержания CD16⁺NK-клеток в крови у женщин с ановуляторным синдромом отражают различное влияние недостаточности эстрадиола на пролиферативную активность этих субпопуляций NK-клеток.

Известно, что у женщин с овуляторным циклом в фолликулярную фазу цикла в крови, перитонеальной жидкости и в культуре перитонеальных мононуклеаров содержатся цитокины, продуцируемые Th1-типа – IFN γ и IL-2, а цитокины, синтезируемые Th2-типа – IL-4 и IL-6 преобладают в лютеиновую фазу цикла [17], по экспериментальным данным прогестерон способен подавлять дифференцировку Th1-типа и усиливать дифференцировку Th2-типа [14]. Кроме того, показано, что эстрогены в физиологических концентрациях усиливают стимулированную секрецию IFN γ , TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 лимфоцитами периферической крови [8].

Данные о гормонозависимом характере продуцируемых NK-клетками цитокинов неоднозначны. В частности, Bouman A. и соавт. (2001) не нашли различий в продукции IFN γ , IL-2, IL-4 и IL-10 активированными периферическими NK-клетками у женщин в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла [1]. Однако по данным Higuma-Myojo S. с соавт. (2005), основная популяция периферических NK-клеток вне беременности представлена преимущественно NK-клетками 1 типа, продуцирующими IFN γ [5].

Известно, что в процессе циклической трансформации в эндометрии изменяется содержание не только цитотоксических CD8⁺T-лимфоцитов, но и субпопуляций T-хелперов. В частности, в эндометрии пролиферативной фазы преобладают Th1-типа, а в секреторном эндометрии Th2-типа [4], а железистые и стромальные клетки эндометрия способны продуцировать IL-1, IL-6, TNF α , [6; 13]. У женщин с АС избыточная продукция ряда цитокинов, в частности IFN γ , IL-6, TNF α может поддерживаться клетками персистирующего пролиферативного эндометрия и эндометриальными Th1-типа и NK-клетками.

Заключение

Таким образом, полученные данные показывают, что у женщин с АС персистирующая ациклическая гипоэстрогемия и недостаточность прогестерона обуславливают нарушения морфологической структуры эндометрия, характеризующиеся доминированием пролиферативных процессов, повышение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии и дисбаланс в распределении эндометриальных NK-клеток с превалированием лимфоцитов с фенотипом CD16⁺.

Гормональная недостаточность яичников сочеталась со снижением количества в крови CD16⁺NK-клеток, цитотоксических CD8⁺T-лимфоцитов, то есть клеток-эффекторов, обладающих цитотоксическим потенциалом, и с по-

вышенным уровнем в крови $IFN\gamma$, увеличенной спонтанной продукцией $TNF\alpha$ — маркеров Th1-типа и стимуляторов киллерной функции как $CD8^+$ Т-лимфоцитов, так и НК-клеток.

Спонтанная продукция IL-6, уровни IL-4 и IL-6 в сыворотке, характеризующиеся тенденцией к увеличению, возможно обусловлены синтезом как Th2-типа, так и клетками персистирующего пролиферативного эндометрия, НК-клетками.

Список литературы

1. Bouman A., Moes H., Heineman M.J., de Leij L.F., Faas M.M. Cytokine production by natural killer lymphocytes in follicular and luteal phase of the ovarian cycle in humans // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2001. — Vol. 45, N 3. — P. 130-134.
2. Bulmer J.N., Morrison L., Longfellow M., Ritson A., Pace D. Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical immunohistochemical studies // *Hum. Reprod.* — 1991. — Vol. 6. — P. 791-798.
3. Chantakru S., Miller C., Roach L.E., Kuziel W.A., Maeda N., Wang W.C., Evans S.S., Croy B.A. Contributions from self-renewal and trafficking to the uterine NK cell population of early pregnancy // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 168. — P. 22-28.
4. Flynn L., Byrne B., Carton J., Kelehan P., O'Herlihy C., O'Farrelly C. Menstrual cycle dependent fluctuations in NK and T-lymphocyte subsets from non-pregnant human endometrium // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2000. — Vol. 43, N 4. — P. 209-217.
5. Higuma-Myojo S., Sasaki Y., Miyazaki S., Sakai M., Siozaki A., Miwa N., Saito S. Cytokine profile of natural killer cells in early human pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2005. — Vol. 54, N 1. — P. 21-29.
6. Hunt J.S., Chen H.L., Hu X.L., Tabibzadeh S. Tumor necrosis factor- α messenger ribonucleic acid and protein in human endometrium // *Biol. Reprod.* — 1992. — Vol. 47. — P. 141-147.
7. Inoue T., Kanzaki H., Imai K., Narukawa S., Katsuragawa H., Watanabe H., Hirano T., Mori T. Progesterone stimulates the induction of human endometrial $CD56^+$ lymphocytes in an in vitro culture system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 1502-1507.
8. Janelle D., Lang T., Capellino S., Cutolo M., Da Silva J.A., Straub R.H. Effects of testosterone, 17 β -estradiol, and downstream estrogens on cytokine secretion from human leukocytes in the presence and absence of cortisol // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2006. — Vol. 1069. — P. 168-182.
9. King A. Uterine leukocytes and decidualization // *Hum. Reprod. Update.* — 2000. — Vol. 6. — P. 28-36.
10. King A., Wellings V., Gardner L., Loke Y.W. Immunocytochemical characterization of the unusual large granular lymphocytes in the human endometrium throughout the menstrual cycle // *Hum. Immunol.* — 1989. — Vol. 24. — P. 195-205.
11. Kitaya K., Yasuda J., Nakayama T., Fushiki S., Honjo H. Effect of female sex steroids on human endometrial $CD16^{neg} CD56^{bright}$ natural killer cells // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 79, Suppl. 1. — P. 730-734.
12. Koopman L.A., Kocow H.D., Rybalov B., Boyson J.E., Orange J.S., Schatz F., Masch R., Lockwood C.J., Schachter A.D., Park P.J., Strominger J.L. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential // *J. Exp. Med.* — 2003. — Vol. 198, N 8. — P. 1201-1212.
13. Laird S.M., Li T.C., Bolton A.E. The production of placental protein 14 and interleukin 6 by human endometrial cells in culture // *Hum. Reprod.* — 1993. — Vol. 8. — P. 793-798.
14. Miyaura H., Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 168, N 3. — P. 1087-1094.
15. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy // *Nature Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 656-663.
16. Okada H., Nakajima T., Yoshimura T., Yasuda K., Kanzaki H. Microarray analysis of genes controlled by progesterone in human endometrial stromal cells in vitro // *Gynecol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 17, N 4. — P. 271-280.
17. Omu A.E., Al-Azemi M.K., Makhseed M., Al-Oattan F., Ismail A.A., Al-Tahir S., Al-Busiri N. Differential expression of T-helper cytokines in the peritoneal fluid of women with normal ovarian cycle compared with women with chronic anovulation // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2003. — Vol. 82, N 7. — P. 603-609.
18. Page S.T., Plymate S.R., Bremner W.J., Matsu-moto A.M., Hess D.L., Lin D.W., Amory J.K., Nelson P.S., Wu J.D. Effect of medical castration on $CD4^+ CD25^+$ T cells, $CD8^+$ T cell $IFN\gamma$ expression, and NK cells: a physiological role for testosterone and/or its metabolites // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 290, N 5. — P. 856-863.
19. Sentman C.L., Meadows S.K., Wira C.R., Eriksson M. Recruitment of uterine NK cells: induction of CXC chemokine ligands 10 and 11 in human endometrium by estradiol and progesterone // *J. Immunol.* — 2004. — Vol. 173, N 11. — P. 6760-6766.
20. Tuckerman E., Laird S.M., Stewart R., Wells M., Li T.C. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19, N 1. — P. 196-205.

21. van den Heuvel M.J., Hatta K., Peralta C.G., Han V.K., Clark D.A. CD56⁺ cells are recruited to the uterus in two waves: at ovulation and during the first 2 weeks after missed menses // Am. J. Reprod. Immunol. – 2008. – Vol. 59, N 2. – P. 90-98.

22. Verma S., Hiby S.E., Loke Y.W., King A. Human decidual natural killer cells express the receptor for and respond to the cytokine interleukin 15 // Biol. Reprod. – 2000. – Vol. 62, N 4. – P. 959-968.

23. Yovel G., Shakhar K., Ben-Eliyahu S. The effects of sex, menstrual cycle, and oral contraceptives on the number and activity of natural killer cells // Gynecol. Oncol. – 2001. – Vol. 81. – P. 254-262.

поступила в редакцию 29.05.2008

отправлена на доработку 03.06.2008

принята к печати 11.06.2008