

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ CD16 И NKG2D НК-КЛЕТКАМИ, НКТ-КЛЕТКАМИ И Т-ЛИМФОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БЕСПЛОДИЕМ У ЖЕНЩИН

**Михайлова В.А., Давыдова А.А., Загайнова В.А., Марко О.Б.,
Мкртчян Э.Р., Жгулева А.С., Бакулина О.А., Сельков С.А.,
Беспалова О.Н., Соколов Д.И.**

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. Рост частоты встречаемости бесплодия определяет актуальность исследования вклада различных клеточных факторов, в том числе клеток иммунной системы, в патогенез этой патологии. В литературе описаны изменения активации НК-клеток в децидуальной оболочке и периферической крови при бесплодии, а также представительства НКТ-клеток и Т-лимфоцитов в матке при невынашивании беременности (НБ). Для НК-клеток и НКТ-клеток характерна экспрессия активационного рецептора NKG2D и рецептора к Fc-фрагменту иммуноглобулинов G – CD16. Отдельные популяции Т-лимфоцитов экспрессируют NKG2D. Целью работы явился анализ экспрессии рецепторов CD16 и NKG2D НК-клетками, НКТ-клетками и рецептора NKG2D Т-лимфоцитами периферической крови у женщин с бесплодием. Обследовано 60 женщин с бесплодием. Группу контроля составили здоровые небеременные фертильные женщины (n = 17). Из периферической крови обследованных женщин получали моноклеарные клетки, которые обрабатывали моноклональными антителами к CD45, CD14, CD3, CD56, CD16, NKG2D. Установлено, что у пациенток с первичным бесплодием интенсивность экспрессии рецептора NKG2D популяцией НКТ-клеток периферической крови была ниже, чем у здоровых небеременных фертильных женщин. Установленное различие может быть обусловлено отсутствием в анамнезе имплантаций эмбриона у пациенток с первичным бесплодием и, соответственно, отсутствием влияния цитокинового и клеточного микроокружения, характерного для первого триместра беременности. У пациенток с вторичным бесплодием и НБ снижено относительное количество CD16⁺НК-клеток и CD16⁺NKG2D-НК-

Адрес для переписки:

Михайлова Валентина Анатольевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии имени
Д.О. Отта»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3.
Тел.: 8 (812) 328-98-50.
E-mail: mva_spb@mail.ru

Address for correspondence:

Valentina A. Mikhailova
D. Ott Research Institute for Obstetrics,
Gynecology and Reproductology
3 Mendeleevskaya Line
St. Petersburg
199034 Russian Federation
Phone: +7 (812) 328-98-50.
E-mail: mva_spb@mail.ru

Образец цитирования:

В.А. Михайлова, А.А. Давыдова, В.А. Загайнова,
О.Б. Марко, Э.Р. Мкртчян, А.С. Жгулева,
О.А. Бакулина, С.А. Сельков, О.Н. Беспалова,
Д.И. Соколов «Особенности экспрессии рецепторов
CD16 и NKG2D НК-клетками, НКТ-клетками
и Т-лимфоцитами периферической крови,
ассоциированные с бесплодием у женщин»
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 4.
С. 789-802. doi: 10.15789/1563-0625-EFO-2944
© Михайлова В.А. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.A. Mikhailova, A.A. Davydova, V.A. Zagaynova,
O.B. Marko, E.R. Mkrtyan, A.S. Zhguleva, O.A. Bakulina,
S.A. Selkov, O.N. Bespalova, D.I. Sokolov "Expression
features of CD16 and NKG2D receptors by NK cells, NKT cells
and T lymphocytes of peripheral blood associated with female
infertility", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 4, pp. 789-802.
doi: 10.15789/1563-0625-EFO-2944
© Mikhailova V.A. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EFO-2944

клеток периферической крови по сравнению с этим параметром у женщин с вторичным бесплодием без НБ в анамнезе. Относительное количество CD16⁺NK-клеток и CD16⁺NKG2D⁺NK-клеток периферической крови также было снижено у пациенток с вторичным бесплодием и НБ по сравнению с группой пациенток с первичным бесплодием и группой здоровых небеременных фертильных женщин. Установлено, что интенсивность экспрессии CD16 NK-клетками была снижена в подгруппе женщин с вторичным бесплодием и НБ в анамнезе по сравнению с группой контроля и подгруппой женщин с вторичным бесплодием без НБ в анамнезе. Различий в экспрессии NKG2D T-лимфоцитами при бесплодии не установлено. Сниженная экспрессия CD16 NK-клетками женщин с вторичным бесплодием и НБ может являться отражением нарушения функциональной дифференцировки NK-клеток при этой патологии.

Ключевые слова: NK-клетки, NKT-клетки, T-лимфоциты, CD16, NKG2D, периферическая кровь, бесплодие

EXPRESSION FEATURES OF CD16 AND NKG2D RECEPTORS BY NK CELLS, NKT CELLS AND T LYMPHOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD ASSOCIATED WITH FEMALE INFERTILITY

Mikhailova V.A., Davydova A.A., Zagaynova V.A., Marko O.B., Mkrtchyan E.R., Zhguleva A.S., Bakulina O.A., Selkov S.A., Beshpalova O.N., Sokolov D.I.

D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The increasing incidence of infertility determines relevance of studying various cellular factors, including immune cells, in pathogenesis of this disorder. In cases of infertility, some changes are described in NK cell activation in decidual and peripheral blood cells, as well as in representation of NKT cells and T lymphocytes in uterus at miscarriage (MC). NK cells and NKT cells are characterized by expression of activating receptor NKG2D and a receptor for immunoglobulin G Fc-region CD16. Distinct populations of T lymphocytes express NKG2D. The aim of the present study was to analyze the expression of CD16 and NKG2D by NK cells, NKT cells and NKG2D receptor by peripheral blood T lymphocytes. We examined 60 women with infertility. The control group consisted of healthy non-pregnant fertile women (n = 17). Mononuclear cells were obtained from peripheral blood and treated with monoclonal antibodies to CD45, CD14, CD3, CD56, CD16, NKG2D. The intensity of NKG2D receptor expression on peripheral blood NKT cells in patients with primary infertility proved to be lower than in healthy non-pregnant fertile women. This difference may be caused by the absence of an embryo implantation in previous history of primary infertility and, accordingly, lacking influence of cytokines and cellular microenvironment specific for first trimester of pregnancy. In patients with secondary infertility and miscarriage (MC), the relative numbers of CD16⁺NK cells and CD16⁺NKG2D⁺NK cells in peripheral blood were reduced when compared to the women with secondary infertility without history of MC. Relative numbers of CD16⁺NK cells and CD16⁺NKG2D⁺NK cells in peripheral blood were also reduced in patients with secondary infertility and MC compared to patients with primary infertility and to healthy non-pregnant fertile women. CD16 expression intensity of NK cells was shown to be reduced in subgroup of women with secondary infertility and a history of MC compared to control group and to women with secondary infertility without a history of MC. No differences in NKG2D expression by T lymphocytes associated with infertility were found. Reduced CD16 expression by NK cells of women with secondary infertility and MC may reflect the impaired functional differentiation of NK cells associated with this condition.

Keywords: NK cells, NKT cells, T lymphocytes, CD16, NKG2D, peripheral blood, infertility

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 122041500061-8 «Разработка диагностических критериев прогнозирования и преодоления репродуктивных потерь», реализуемой в ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта».

Введение

Бесплодие представляет важную медицинскую проблему, актуальность которой определяется ростом частоты его встречаемости и значимым социально-демографическим влиянием [1, 3, 4]. Бесплодие является мультифакторным заболеванием, риск развития которого связывают с аномалиями развития половых органов, нарушениями эндокринной регуляции, воспалительными заболеваниями органов малого таза, нарушениями пролиферации и рецептивности эндометрия и другими факторами, в том числе влиянием образа жизни и внешней среды [1, 4, 25, 33]. Описан вклад иммунных факторов в патогенез бесплодия. Например, в периферической крови при бесплодии у женщин повышено содержание НК-клеток, а также выявлены изменения их функциональных характеристик [30, 32]. Лечение пациенток с бесплодием предполагает использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [34]. Выявление и снижение влияния факторов, способствовавших развитию бесплодия, может повысить вероятность наступления беременности в цикле ВРТ. В связи с этим уделяется внимание изучению вклада различных клеточных факторов, в том числе клеток иммунной системы в патогенез бесплодия [14].

В норме после овуляции эндометрий претерпевает секреторную трансформацию и децидуализируется, в этот период в нем повышено количество лейкоцитов, преимущественно представленных НК-клетками [41]. Эти клетки являются источником многих цитокинов (в том числе IL-8, TNF α , IFN γ), регулирующих инвазию клеток трофобласта в эндометрий и ремоделирование спиральных артерий матки [23, 41]. Одним из активационных рецепторов НК-клеток является рецептор NKG2D [24]. Продemonстрирована экспрессия НК-клетками периферической крови рецептора NKG2D при неосложненной беременности [10]. Выявлены изменения экспрессии NKG2D НК-клетками децидуальной оболочки первого триместра в зависимости от концентрации кислорода [39], что позволяет рассматривать экспрессию NKG2D децидуальными НК-клетками как физиологическую. Вместе с тем повышение экспрессии лиганда NKG2D — ULBP1 клетками плаценты в третьем триместре установлено при патологии беременности — преэклампсии [18]. Другим рецептором НК-клеток

является CD16 — рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулинов G. За счет его экспрессии НК-клетки могут реализовывать антитело-зависимую клеточную цитотоксичность [6]. Традиционно рассматривают повышение экспрессии CD16 НК-клетками эндометрия в качестве маркера их цитотоксической трансформации, в том числе при невынашивании беременности (НБ) [5].

В литературе описаны изменения активности НК-клеток при бесплодии. Например, на основании анализа баз данных экспрессии генов установлено, что бесплодие ассоциировано со сниженным количеством активированных НК-клеток в эндометрии [40]. Продemonстрировано, что содержание НК-клеток с фенотипом CD56^{dim}CD16^{bright} и CD56^{bright}CD16^{dim} снижено, а содержание CD56^{dim}CD16^{dim}НК-клеток повышено у пациенток с бесплодием и НБ в анамнезе по сравнению с пациентками с бесплодием в отсутствии НБ [2]. Описана ассоциация первичного бесплодия и повышения количества NKG2D⁺НК-клеток периферической крови в популяциях CD56^{dim}CD16^{dim} и CD56^{bright}CD16^{dim} [2], а также повышение количества NKG2D⁺CD56^{bright}CD16^{dim}НК-клеток менструальной крови у пациенток с идиопатическим бесплодием [38].

Помимо НК-клеток, в децидуальной оболочке выявлены NKT-клетки, являющиеся лимфоцитами, одновременно экспрессирующими рецепторы НК-клеток и Т-лимфоцитов [35]. В настоящее время выделяют три субпопуляции NKT-клеток: инвариантные (i)NKT-клетки (1-й тип), NKT-клетки 2-го типа и NKT-подобные клетки, различающиеся по экспрессии инвариантных Т-клеточных рецепторов, способности связывать неклассическую MHC1-подобную молекулу — CD1d, по продукции цитокинов и экспрессии CD161 [9]. Описана экспрессия CD1d клетками ворсинчатого и вневорсинчатого трофобласта [46]. Количество общей популяции NKT-клеток в эндометрии возрастает после овуляции [35] и значительно превышает содержание NKT-клеток в периферической крови [21]. При анализе экспрессии CD8⁺NKT-клетками периферической крови рецептора NKG2D не выявлено различий в их содержании на разных сроках беременности и у небеременных женщин [22]. Предполагают участие NKT-клеток в поддержании цитокинового микроокружения, способствующего инвазии трофобласта в эндометрий [32].

Данных о характеристиках NKT-клеток при бесплодии недостаточно. В литературе описано снижение содержания NKT-клеток в периферической крови пациенток с бесплодием под влиянием терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов, что коррелировало с веро-

ятностью наступления беременности [37]. В то же время снижение содержания iNKT-клеток в децидуальной оболочке связывают с развитием привычного НБ [44]. При исследовании привычного НБ продемонстрировано наличие популяции NKT-клеток периферической крови, экспрессирующих CD16, однако применяемая терапия НБ (преднизолон или лейкоцитотерапия) не вызвала изменений содержания этой популяции NKT-клеток.

Т-лимфоциты присутствуют в эндометрии в минорном количестве в составе субпопуляций CD8⁺ и CD4⁺. В секреторную фазу менструального цикла цитотоксическая активность CD8⁺Т-лимфоцитов эндометрия снижается [17]. В популяции CD4⁺Т-лимфоцитов выделяют Т-регуляторные клетки, с секреторной активностью которых связывают формирование иммунологической толерантности в маточно-плацентарном комплексе [27]. Сниженное содержание Т-регуляторных клеток в децидуальной оболочке связано с риском НБ [27], при этом показано, что общее содержание CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитов не различалось у пациенток с привычным НБ и с повторными неудачами имплантации [5]. Показано, что при НБ в периферической крови снижено содержание особой популяции Т-лимфоцитов — $\gamma\delta$ Т-клеток по сравнению со здоровыми небеременными женщинами [43]. Повышенное количество NKG2D⁺ $\gamma\delta$ Т-клеток в периферической крови при бесплодии ассоциировано с повторными неудачами имплантации [13].

Таким образом, отдельные изменения в представителе NK-клеток, NKT-клеток и некоторых популяций Т-лимфоцитов в децидуальной оболочке и в периферической крови выявлены при таких формах репродуктивной дисфункции, как бесплодие и НБ. Данные об экспрессии этими клетками рецепторов CD16 и NKG2D носят разрозненный характер. В связи с вышеизложенным целью работы стал анализ экспрессии рецепторов CD16 и NKG2D NK-клетками, NKT-клетками и рецептора NKG2D Т-лимфоцитами периферической крови у женщин с бесплодием.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены женщины с бесплодием (n = 60), проходившие лечение в отделении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) НИИАГиР им. Д.О. Отта. Критериями включения пациенток для участия в исследовании был репродуктивный возраст в диапазоне от 20 до 40 лет, нормальный кариотип супругов, отсутствие наступления беременности в результате проведения двух и более протоколов

ВРТ с использованием эмбрионов хорошего качества в анамнезе.

Пациентки были разделены на две группы. Первую группу составили женщины с первичным бесплодием (n = 26), у которых отсутствовали в анамнезе беременности при регулярной половой жизни в течение года без применения средств контрацепции. Вторую группу составили женщины с вторичным бесплодием (n = 34), у которых в анамнезе была беременность, в том числе зарегистрированная только по повышению содержания β ХГЧ в сыворотке крови или моче, при этом в течение года регулярной половой жизни без применения средств контрацепции новая беременность не наступала. Пациентки с вторичным бесплодием были разделены на две подгруппы: женщины с НБ в анамнезе (НБ⁺) (n = 19) и без него (НБ⁻) (n = 15).

В группу контроля (n = 17) вошли здоровые небеременные женщины с регулярным менструальным циклом, у которых в анамнезе было не менее одних родов и отсутствовали зарегистрированные репродуктивные потери.

Критериями исключения для всех групп являлись возраст менее 20 и более 40 лет, индекс массы тела более 30 кг/м², аномалии развития половых органов, наружный генитальный эндометриоз 2-4-й степени, полипы эндометрия, миома матки, толщина эндометрия по результатам ультразвукового исследования менее 7 мм. К критериям исключения также относилось наличие сахарного диабета, острых и обострения хронических инфекционных заболеваний, применение антибактериальной или противовирусной терапии на момент исследования или менее, чем за 3 месяца до исследования, применение гормональной контрацепции менее чем за 3 месяца до исследования.

Материалом для исследования была периферическая кровь, которую получали во вторую фазу менструального цикла (19-22-й день).

Исследование рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИА-ГиР им. Д.О. Отта» (протокол № 107 от 15.03.2021). У женщин, чьи данные вошли в работу, было получено информированное согласие на участие в исследовании, с последующей обезличенной обработкой и анализом результатов исследования и их публикацией в открытом доступе.

Оценка экспрессии рецепторов CD16 и NKG2D NK-клетками, NKT-клетками и Т-лимфоцитами периферической крови

Из периферической крови получали мононуклеарные клетки путем ее центрифугирования в градиенте плотности фиколла ($\rho = 1,077$ г/мл, ООО «БиолоТ», Россия) по стандартной методике. Затем мононуклеарные клетки обрабаты-

ли моноклональными антителами к CD45 (клон 2D1, изотип IgG1, κ), CD14 (клон M5E2, изотип IgG2a, κ), CD3 (клон SK7, изотип IgG1, κ), CD56 (клон NCAM16.2, изотип IgG2b, κ), CD16 (клон 3G8, изотип IgG1, κ), NKG2D (клон 1D11, изотип IgG1, κ) (BD, США). Часть клеток обрабатывали соответствующими изотипическими антителами (BD, США) для контроля неспецифического связывания антител. Затем клетки анализировали на проточном цитофлюориметре FACS Canto II (BD, США), используя стратегию гейтирования, представленную на рисунке 1.

Выделяли популяции клеток CD45⁺CD14⁺CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD45⁺CD14⁺CD3⁺CD56⁺ (NK-клетки), CD45⁺CD14⁺CD3⁺CD56⁺ (NKT-клетки) (рис. 1). Оценивали относительное количество популяций Т-лимфоцитов, NK- и NKT-клеток и интенсивность экспрессии этими клетками рецептора NKG2D. В популяции Т-лимфоцитов также оценивали относительное количество NKG2D⁺Т-лимфоцитов. В популяциях NK-клеток и NKT-клеток оценивали также интенсивность экспрессии CD16. Среди NK-клеток и NKT-клеток определяли относительное количество клеток с фенотипами CD16⁺, NKG2D⁺, CD16⁺NKG2D⁺, CD16⁺NKG2D⁻, CD16⁻NKG2D⁺.

Статистический анализ данных выполняли в программах Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Оценку характера распределения данных проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Парные сравнения проводили с использованием непараметрического рангового критерия Манна–Уитни, для множественных сравнений применяли критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Оценку корреляционных связей между оцениваемыми параметрами проводили, используя расчет коэффициента корреляции Спирмена.

Полученные данные представлены в виде боксовых диаграмм, отражающих медиану, 25% и 75% квартили, усы бокса соответствуют минимальному и максимальному значению распределения показателя.

Результаты

Анализ содержания NK-клеток, NKT-клеток и Т-лимфоцитов, а также экспрессии NK- и NKT-клетками рецепторов CD16 и NKG2D, и экспрессии NKG2D Т-лимфоцитами не выявил различий между здоровыми небеременными женщинами и женщинами с бесплодием.

После разделения пациенток с бесплодием на группы «первичное бесплодие» и «вторичное бесплодие» было установлено, что у здоровых не-

беременных женщин интенсивность экспрессии рецептора NKG2D популяцией NKT-клеток периферической крови была выше, чем у пациенток с первичным бесплодием (рис. 2А).

Экспрессия CD16 NKT-клетками у здоровых женщин с пациенток с бесплодием не различалась (рис. 2Б). Экспрессия NKG2D и CD16 NK-клетками и NKG2D Т-лимфоцитами у женщин с первичным и вторичным бесплодием не различалась между группами и по сравнению с группой контроля.

Затем было проанализировано содержание и экспрессия рецепторов CD16 и NKG2D NK-клетками и NKT-клетками, а также содержание и экспрессия NKG2D Т-лимфоцитами в подгруппах женщин с вторичным бесплодием с НБ в анамнезе и без него. Установлено, что у пациенток с вторичным бесплодием и НБ снижено относительное количество CD16⁺NK-клеток периферической крови по сравнению с этим параметром у женщин с вторичным бесплодием без НБ в анамнезе (рис. 3).

Относительное количество CD16⁺NK-клеток периферической крови также было снижено у пациенток с вторичным бесплодием и НБ по сравнению с группой пациенток с первичным бесплодием и группой здоровых небеременных фертильных женщин (рис. 3).

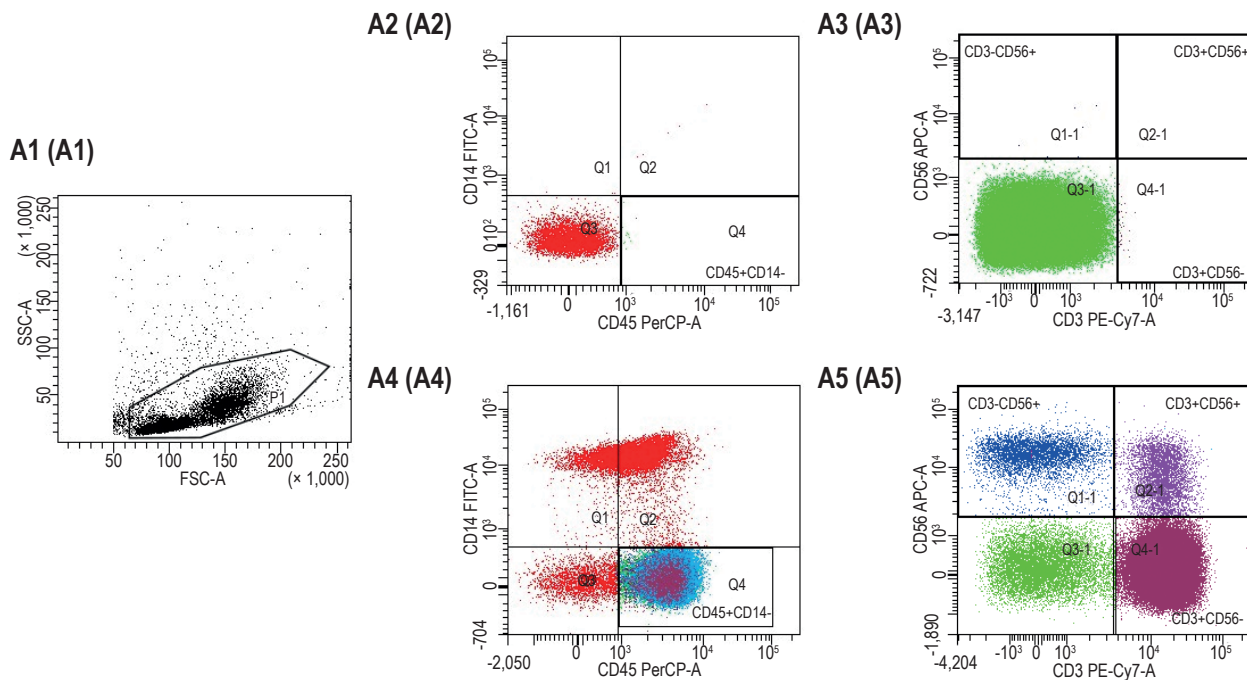
Установлено, что у пациенток с вторичным бесплодием и НБ в анамнезе снижено относительное количество NK-клеток периферической крови с фенотипом CD16⁺NKG2D⁻ по сравнению с подгруппой женщин с вторичным бесплодием без НБ и группой женщин с первичным бесплодием (рис. 4).

Относительное количество CD16⁺NKG2D⁻ NK-клеток периферической крови у пациенток с бесплодием и НБ было также снижено по сравнению с количеством этих клеток у здоровых небеременных фертильных женщин (рис. 4). Коэффициент корреляции между параметрами количества CD16⁺NK-клеток и CD16⁺NKG2D⁻ NK-клеток для всех групп составил 0,9 ($p < 0,001$).

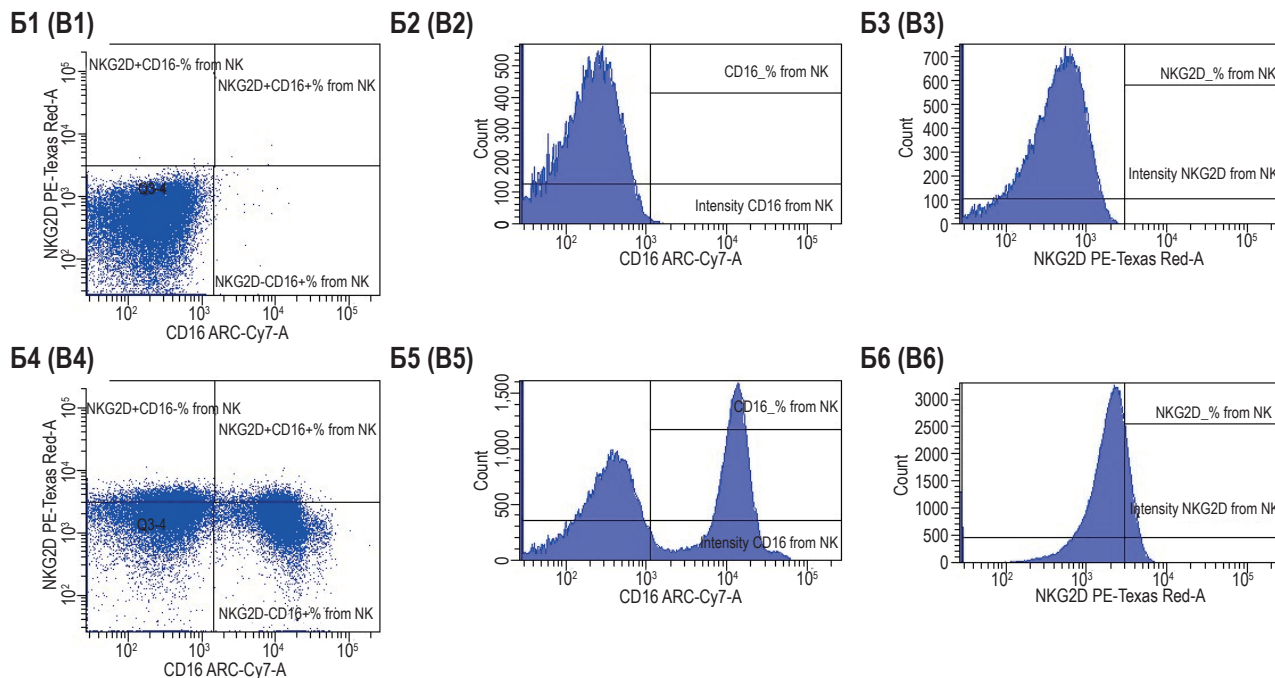
Интенсивность экспрессии NK-клетками рецептора NKG2D не различалась между подгруппами (рис. 5А).

Установлено, что интенсивность экспрессии CD16 NK-клетками была снижена в подгруппе женщин с вторичным бесплодием и НБ в анамнезе по сравнению с соответствующим параметром группы контроля и подгруппы женщин с вторичным бесплодием без НБ в анамнезе (рис. 5Б). Другие параметры NK-клеток, а также NKT-клеток и Т-лимфоцитов не различались между группами женщин с первичным бесплодием, подгруппами женщин с вторичным бесплодием и НБ в анамнезе и без НБ.

A (A)

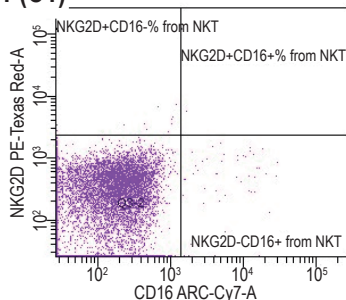


Б (B)

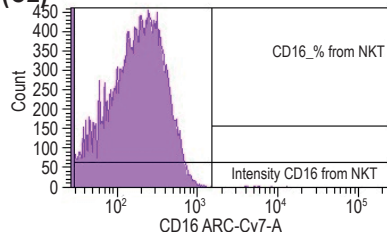


B (C)

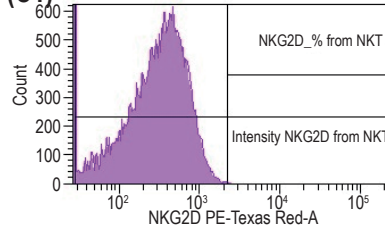
B1 (C1)



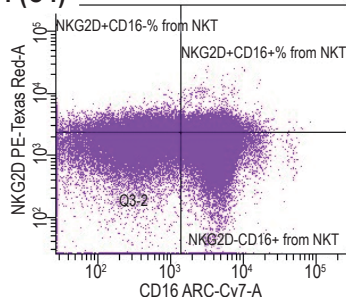
B2 (C2)



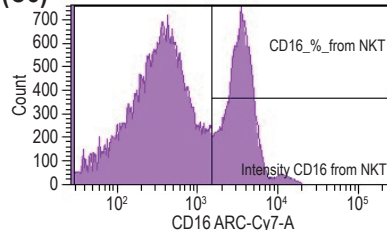
B3 (C1)



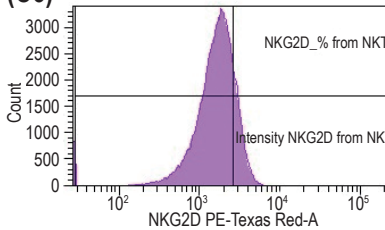
B4 (C4)



B5 (C5)

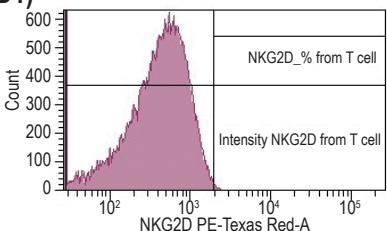


B6 (C6)



Г (D)

Г1 (D1)



Г2 (D2)

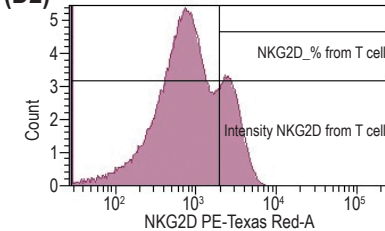


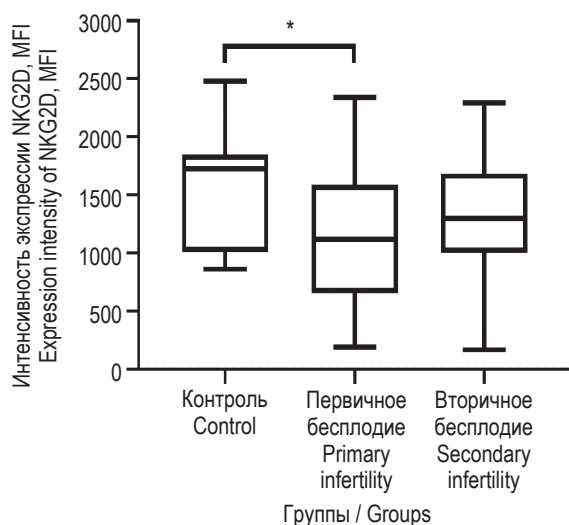
Рисунок 1. Стратегия гейтирования мононуклеаров периферической крови, использованная в исследовании

Примечание. А – выделение среди мононуклеаров популяций НК-клеток, НКТ-клеток, Т-лимфоцитов: распределение клеток в координатах FSC-SSC (A1), гейт содержит мононуклеары; в координатах CD45-CD14; в координатах CD3-CD56. Графики A2 и A3 представляют изотип-контроли, графики A4 и A5 отражают распределение клеток, обработанных антителами. На графике A5 левый верхний квадрант содержит НК-клетки, правый верхний квадрант – НКТ-клетки, правый нижний квадрант – Т-лимфоциты. Б – экспрессия НК-клетками рецепторов CD16 и NKG2D: распределение клеток в координатах CD16-NKG2D; на гистограмме CD16; на гистограмме NKG2D. Графики B1, B2, B3 представляют изотип-контроли, графики B4, B5, B6 отражают распределение клеток, обработанных антителами. В – экспрессия НКТ-клетками рецепторов CD16 и NKG2D: распределение клеток в координатах CD16-NKG2D; на гистограмме CD16; на гистограмме NKG2D. Графики B1, B2, B3 представляют изотип-контроли, графики B4, B5, B6 отражают распределение клеток, обработанных антителами. Г – экспрессия Т-клетками рецепторов NKG2D: распределение клеток на гистограмме NKG2D. График Г1 представляет изотип-контроль, графики Г2 отражает распределение клеток, обработанных антителами.

Figure 1. Peripheral blood mononuclear cell gating strategy used in the study

Note. A, isolation of populations of NK cells, NKT cells, T lymphocytes among mononuclear cells: distribution of cells in FSC-SSC coordinates (A1), the gate contains mononuclear cells; in coordinates CD45-CD14; in coordinates CD3-CD56. Graphs A2 and A3 represent isotype controls, graphs A4 and A5 reflect the distribution of cells treated with antibodies. In graph A5, the upper left quadrant contains NK cells, the upper right quadrant contains NKT cells, and the lower right quadrant contains T lymphocytes. B, expression of CD16 and NKG2D receptors by NK cells: distribution of cells in CD16-NKG2D coordinates; on the CD16 histogram; on the NKG2D histogram. Graphs B1, B2, B3 represent isotype controls, graphs B4, B5, B6 reflect the distribution of cells treated with antibodies. C, expression of CD16 and NKG2D receptors by NKT cells: distribution of cells in CD16-NKG2D coordinates; on the CD16 histogram; on the NKG2D histogram. Graphs C1, C2, C3 represent isotype controls, graphs C4, C5, C6 reflect the distribution of cells treated with antibodies. D, expression of NKG2D receptors by T cells: distribution of cells on the NKG2D histogram. Graph D1 represents the isotype control, graphs D2 reflect the distribution of cells treated with antibodies.

А (A)



Б (B)

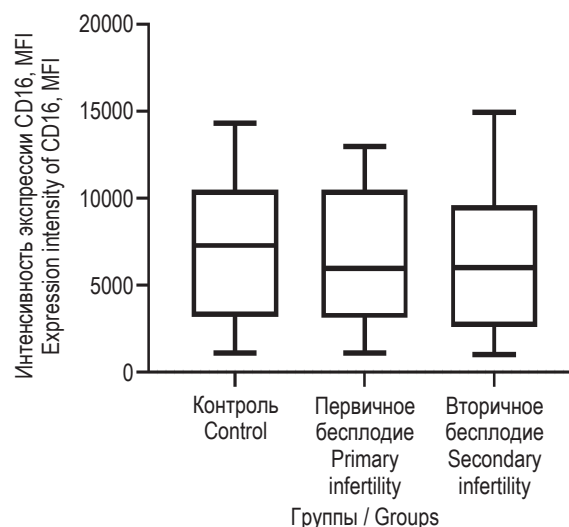


Рисунок 2. Интенсивность экспрессии НКТ-клетками периферической крови рецепторов NKG2D (A) и CD16 (Б)

Примечание. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$.

Figure 2. Intensity of expression of NKG2D (A) and CD16 (B) receptors by peripheral blood NKT cells

Note. Statistical significance of differences: *, $p < 0.05$.

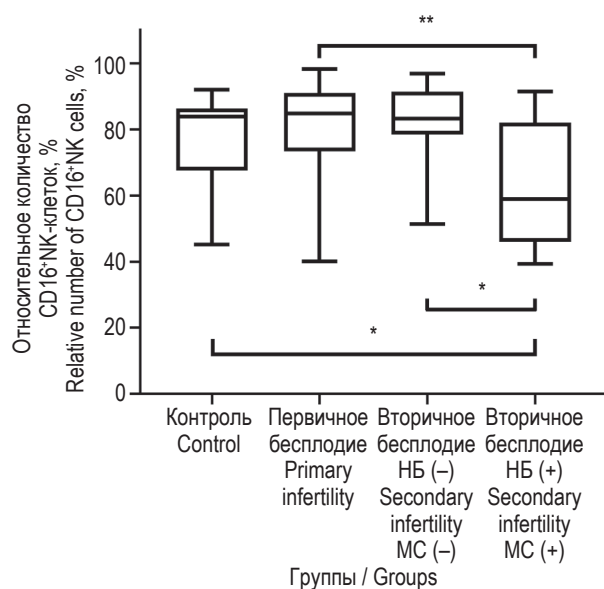


Рисунок 3. Относительное количество CD16+NK-клеток периферической крови

Примечание. Статистическая значимость различий:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Figure 3. Relative numbers of peripheral blood CD16+NK cells

Note. Statistical significance of differences: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

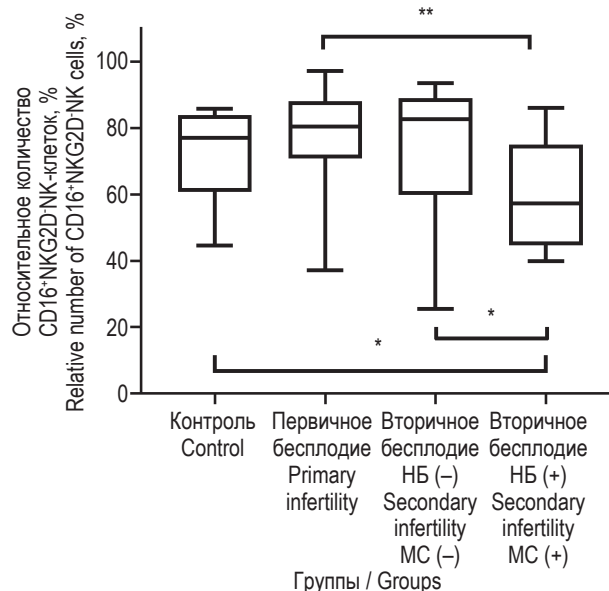


Рисунок 4. Относительное количество CD16+NKG2D+NK-клеток периферической крови

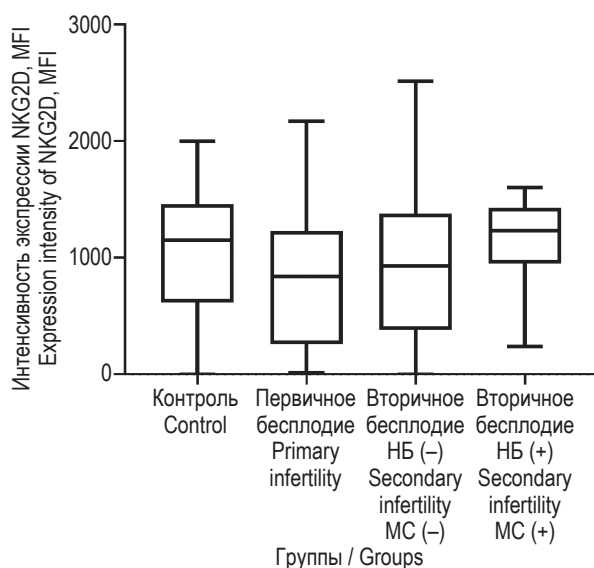
Примечание. Статистическая значимость различий:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Figure 4. Relative number of CD16+NKG2D+NK cells in peripheral blood

Note. Statistical significance of differences: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

А (A)



Б (B)

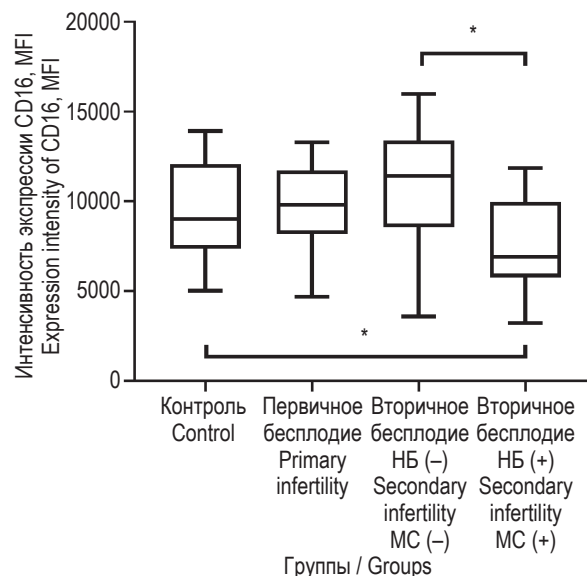


Рисунок 5. Интенсивность экспрессии NK-клетками периферической крови рецепторов NKG2D (A) и CD16 (Б)

Примечание. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$.

Figure 5. Intensity of expression of NKG2D (A) and CD16 (B) receptors by peripheral blood NK cells

Note. Statistical significance of differences: *, $p < 0.05$.

Обсуждение

Учитывая возможный вклад иммунной системы в развитие репродуктивных патологий, предпринимаются попытки выявления взаимосвязи содержания иммунных клеток в периферической крови и эндометрии с патогенезом бесплодия и неудачами программ ВРТ. Например, Sacks G. и соавт. установили повышенное содержание NK-клеток в периферической крови у пациенток с многократными неудачами ВРТ [28]. Santillan I. и соавт. показали, что количество NK-клеток в периферической крови и образцах эндометрия повышено у пациенток с повторными неудачами имплантации неясного генеза [29]. По данным Hosseini S. и соавт., у женщин с бесплодием количество NKT-клеток периферической крови было снижено по сравнению с группой здоровых небеременных женщин [11]. При этом количество NKT-клеток в менструальной крови было снижено при бесплодии как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой привычного НБ [11]. Продemonстрировано также, что содержание $CD56^{dim}CD16^{bright}$ NK-клеток и $CD3^{+}T$ -лимфоцитов снижено в менструальной крови при бесплодии по сравнению со здоровыми фертильными женщинами [38].

В настоящей работе нами проведен анализ экспрессии рецепторов, связанных с реализацией цитотоксических свойств (CD16 и NKG2D),

клетками иммунной системы периферической крови. Нами установлено, что у женщин с бесплодием содержание в периферической крови NK-клеток, NKT-клеток и T-лимфоцитов не отличалось от соответствующих показателей группы контроля. Не было выявлено изменений количества $NKG2D^{+}T$ -лимфоцитов и интенсивности экспрессии ими NKG2D. В работе нами была выявлена сниженная интенсивность экспрессии NKG2D NKT-клетками у пациенток с первичным бесплодием по сравнению со здоровыми небеременными женщинами.

Экспрессия рецептора NKG2D была ранее продемонстрирована для NKT-клеток периферической крови [12]. Кроме того, инкубация мононуклеарных клеток в присутствии IL-2 индуцировала экспрессию NKG2D NKT-клетками, в результате связывания этого рецептора NKT-клетки синтезировали $IFN\gamma$ и дегранулировали, вызывая гибель клеток-мишеней [42]. Продemonстрировано, что IL-15 также вызывает повышение экспрессии NKG2D NKT-клетками [12], секреция этого цитокина показана в децидуальной оболочке [31]. В первом триместре беременности децидуальные $CD14^{+}$ и $CD3^{+}$ клетки экспрессируют лиганд NKG2D – ULPB-1 [20]. Как упоминалось ранее, иммуногистохимическое исследование плаценок третьего триместра показало экспрессию ULPB-1, при этом повышение экспрессии ULBP1 клетками пла-

центы в третьем триместре было ассоциировано с преэклампсией [18]. Соответственно, в эндометрии и децидуальной оболочке присутствуют клетки (Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги, трофобласт), которые могут связывать рецептор NKG2D.

Среди растворимых факторов, секретируемых клетками плаценты при беременности, присутствует IL-15 [16]. Показано, что этот цитокин усиливает экспрессию NKT-клетками периферической крови рецептора NKG2D [12]. При исследовании функциональной активности NK-клеток установлено, что клетки трофобласта линий JEG-3 и JAR влияют на продукцию NK-клетками цитокинов [36]. В настоящей работе сниженная интенсивность экспрессии NKG2D NKT-клетками была установлена в группе пациенток с первичным бесплодием, у которых в анамнезе отсутствовали беременности и, соответственно, не было предшествовавших контактов с клетками трофобласта. Можно предположить, что цитокины микроокружения, например, IL-15, а также контакт с клетками трофобласта, регулируют не только активность NK-клеток, но и экспрессию рецептора NKG2D NKT-клетками.

Ранее нами продемонстрировано, что у женщин при первичном и при вторичном бесплодии по сравнению со здоровыми небеременными женщинами в периферической крови снижено содержание CD16⁺CD107a⁺NK-клеток [2]. Рецептор CD16 маркирует дифференцированную популяцию NK-клеток, обладающую цитотоксическими свойствами [26]. Для дифференцированных NK-клеток характерна экспрессия цитотоксических рецепторов, в том числе NKG2D [26]. Однако в ходе эксперимента по дифференцировке NK-клеток из плюрипотентных стволовых клеток *in vitro* были получены популяции NK-клеток, как с наличием, так и с отсутствием экспрессии CD16 (CD56⁺CD16⁻ и CD56⁺CD16⁺) [7]. Обе популяции NK-клеток экспрессировали цитотоксические рецепторы KIR и NCR, содержали гранзимы и реализовывали цитотоксичность в отношении клеток-мишеней [7]. Кроме того, ранее нами установлено параллельное снижение количества NK-клеток, представляющих так называемые «регуляторную» (CD56^{bright}CD16^{dim}) и «цитотоксическую» (CD56^{dim}CD16^{bright}) популяции при бесплодии и НБ по сравнению с бесплодием без НБ в анамнезе [2]. В связи с этим в настоящей работе была проанализирована интенсивность экспрессии рецепторов CD16 и NKG2D всей популяцией NK-клеток.

Нами установлено снижение интенсивности экспрессии CD16 NK-клетками периферической крови у пациенток с бесплодием и НБ в анамнезе. Для этой группы также выявлено снижение

относительного количества CD16⁺NK-клеток и CD16⁺NKG2D⁻NK-клеток, в то время как интенсивность экспрессии рецептора NKG2D не различалась между группами. При анализе корреляций установлена сильная положительная связь между изменением количества NK-клеток с фенотипами CD16⁺ и CD16⁺NKG2D⁻, что позволяет говорить о снижении количества CD16⁺NK-клеток преимущественно за счет клеток, не экспрессирующих цитотоксический рецептор NKG2D. В литературе описано, что секреторные факторы децидуальных стромальных клеток стимулируют снижение экспрессии CD16 NK-клетками децидуальной оболочки [45]. Показано, что TGFβ, секретируемый клетками трофобласта, стимулирует снижение CD16 NK-клетками периферической крови [15]. Gamliel M. и соавт. установили, что NK-клетки в результате многократных контактов с клетками трофобласта в ходе предшествовавших беременностей формируют особую популяцию NK-клеток, способную с быстрой индукции секреции VEGF и IFNγ [8]. Однако при оценке фенотипа этой популяции NK-клеток были использованы только три специфичности CD3, CD56 и NKG2C [8]. В другом исследовании для популяции NK-клеток с характеристиками, присущими клеткам-памяти, была установлена высокая экспрессия CD16 и NKG2D [19]. В связи с этим полученные нами результаты о сниженной экспрессии NK-клетками CD16 у пациенток с бесплодием и НБ в анамнезе можно рассматривать, как нарушение функциональной дифференцировки NK-клеток, возможно, связанное с неадекватным взаимодействием с клетками трофобласта в результате предшествовавших беременностей.

Заключение

Таким образом, нами выявлены изменения экспрессии рецепторов CD16 и NKG2D NK-клетками и NKT-клетками периферической крови у пациенток с бесплодием. Первичное бесплодие было ассоциировано со сниженной интенсивностью экспрессии NKG2D NKT-клетками, что может быть обусловлено отсутствием в анамнезе имплантаций эмбриона и, соответственно, отсутствием влияния цитокинового и клеточного микроокружения, характерного для первого триместра беременности. Для женщин с вторичным бесплодием и НБ в анамнезе показано снижение экспрессии NK-клетками рецептора CD16, которое может являться отражением нарушения функциональной дифференцировки NK-клеток. Перспективно дальнейшее исследование способов регуляции процесса дифференцировки NK-клеток и модулирования их функциональных свойств.

Список литературы / References

1. Баринаева Э.К., Арютин Д.Г. Предикторы бесплодия // Акушерство и гинекология, 2023. Т. 4. С. 178-183. [Barinova E.K., Arutin D.G. Infertility predictors. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2023, Vol. 4, pp. 178-183. (In Russ.)]
2. Загайнова В.А., Коган И.Ю., Сельков С.А., Беспалова О.Н., Крихели И.О., Михайлова В.А., Давыдова А.А., Милютин Ю.П., Соколов Д.И. NK-клетки периферической крови у пациенток с неэффективными протоколами вспомогательных репродуктивных технологий: количество, субпопуляционный состав и маркеры активации // Акушерство и гинекология, 2022. Т. 9. С. 102-113. [Zagaynova V.A., Kogan I.Yu., Selkov S.A., Bespalova O.N., Krikheli I.O., Mikhailova V.A., Davydova A.A., Milyutina Yu. P., Sokolov D.I. Peripheral blood NK cells in women with unsuccessful attempts of assisted reproduction: quantity, subpopulation composition and activation markers. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2022, Vol. 9, pp. 102-113. (In Russ.)]
3. Османов Э.М., Прокопов А.Ю. Медико-биологическое и социальное значение женского бесплодия // Медицина и физическая культура: наука и практика, 2020. Т.2, № 1 (5). С. 29-38. [Osmanov E.M., Prokopov A.Yu. Medical-biological and social significance of female infertility. *Meditsina i fizicheskaya kultura: nauka i praktika = Medicine and Physical Education: Science and Practice*, 2020, Vol. 2, no. 1 (5), pp. 29-38. (In Russ.)]
4. Стрижова Т.В. Ключевые моменты при обследовании пациентов с бесплодием // Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии, 2022. Т. 1, № 2. С. 32-38. [Strizhova T.V. Key issues of assessing infertile patients. *Klinicheskiy razbor v akusherstve, ginekologii i reproduktologii = Clinical Analysis in Obstetrics, Gynecology and Reproductology*, 2022, Vol. 1, no. 2, pp. 32-38. (In Russ.)]
5. Braun A.S., Vomstein K., Reiser E., Tollinger S., Kyvelidou C., Feil K., Toth B. NK and T cell subtypes in the endometrium of patients with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: implications for pregnancy success. *J. Clin. Med.*, 2023, Vol. 12, no. 17, 5585. doi: 10.3390/jcm12175585.
6. Chin D.S., Lim C.S.Y., Nordin F., Arifin N., Jun T.G. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity through Natural Killer (NK) cells: Unlocking NK cells for future immunotherapy. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2022, Vol. 23, no. 4, pp. 552-578.
7. Euchner J., Sprissler J., Cathomen T., Furst D., Schrezenmeier H., Debatin K.M., Schwarz K., Felgentreff K. Natural killer cells generated from human induced pluripotent stem cells mature to CD56(bright)CD16(+) NKp80(+/-)In-Vitro and Express KIR2DL2/DL3 and KIR3DL1. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 640672. doi: 10.3389/fimmu.2021.640672.
8. Gamliel M., Goldman-Wohl D., Isaacson B., Gur C., Stein N., Yamin R., Berger M., Grunewald M., Keshet E., Rais Y., Bornstein C., David E., Jelinski A., Eisenberg I., Greenfield C., Ben-David A., Imbar T., Gilad R., Haimov-Kochman R., Mankuta D., Elami-Suzin M., Amit I., Hanna J.H., Yagel S., Mandelboim O. Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies. *Immunity*, 2018, Vol. 48, no. 5, pp. 951-962.e5.
9. Godfrey D.I., MacDonald H.R., Kronenberg M., Smyth M.J., van Kaer L. NKT cells: what's in a name? *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, Vol. 4, no. 3, pp. 231-237.
10. Habets D.H.J., Schlutter A., van Kuijk S.M.J., Spaanderman M.E.A., Al-Nasiry S., Wieten L. Natural killer cell profiles in recurrent pregnancy loss: Increased expression and positive associations with TACTILE and LILRB1. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2022, Vol. 88, no. 5, e13612.
11. Hosseini S., Shokri F., Pour S.A., Khoshnoodi J., Jeddi-Tehrani M., Zarnani A.H. Diminished frequency of menstrual and peripheral blood NKT-like cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion and infertile women. *Reprod. Sci.*, 2019, Vol. 26, no. 1, pp. 97-108.
12. Hromadnikova I., Li S., Kotlabova K., Dickinson A.M. Influence of in vitro IL-2 or IL-15 alone or in combination with Hsp 70 derived 14-mer peptide (TKD) on the expression of NK cell activatory and inhibitory receptors on peripheral blood T Cells, B Cells and NKT Cells. *PLoS One*, 2016, Vol. 11, no. 3, e0151535. doi: 10.1371/journal.pone.0151535.
13. Huang C., Xiang Z., Zhang Y., Li Y., Xu J., Zhang H., Zeng Y., Tu W. NKG2D as a cell surface marker on gamma delta-T cells for predicting pregnancy outcomes in patients with unexplained repeated implantation failure. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 631077. doi: 10.3389/fimmu.2021.631077.
14. Jafarpour R., Pashangzadeh S., Mehdizadeh S., Bayatipoor H., Shojaei Z., Motallebnezhad M. Functional significance of lymphocytes in pregnancy and lymphocyte immunotherapy in infertility: A comprehensive review and update. *Int. Immunopharmacol.*, 2020, Vol. 87, 106776. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106776.
15. Keskin D.B., Allan D.S., Rybalov B., Andzelm M.M., Stern J.N., Kopcow H.D., Koopman L.A., Strominger J.L. TGFbeta promotes conversion of CD16+ peripheral blood NK cells into CD16- NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, Vol. 104, no. 9, pp. 3378-3383.
16. Laskarin G., Strbo N., Crncic T.B., Juretic K., Bataille N.L., Chaouat G., Rukavina D. Physiological role of IL-15 and IL-18 at the maternal-fetal interface. *Chem. Immunol. Allergy*, 2005, Vol. 89, pp. 10-25.
17. Lee S.K., Kim C.J., Kim D.J., Kang J.H. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw.*, 2015, Vol. 15, no. 1, pp. 16-26.

18. Liu J., Song G., Lin X., Pang X., Meng T. Upregulated unique long 16 binding protein 1 detected in preeclamptic placenta affects human extravillous trophoblast cell line (HTR-8/SVneo) invasion by modulating the function of uterine natural killer cells. *Exp. Ther. Med.*, 2017, Vol. 13, no. 4, pp. 1447-1455.
19. Liu M., Meng Y., Zhang L., Han Z., Feng X. High-efficient generation of natural killer cells from peripheral blood with preferable cell vitality and enhanced cytotoxicity by combination of IL-2, IL-15 and IL-18. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2021, Vol. 534, pp. 149-156.
20. Marlin R., Duriez M., Berkane N., de Truchis C., Madec Y., Rey-Cuille M.A., Cummings J.S., Cannou C., Quillay H., Barre-Sinoussi F., Nugeyre M.T., Menu E. Dynamic shift from CD85j/ILT-2 to NKG2D NK receptor expression pattern on human decidual NK during the first trimester of pregnancy. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 1, e30017. doi: 10.1371/journal.pone.0030017.
21. Meggyes M., Miko E., Szigeti B., Farkas N., Szereday L. The importance of the PD-1/PD-L1 pathway at the maternal-fetal interface. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, Vol. 19, no. 1, 74. doi: 10.1186/s12884-019-2218-6.
22. Meggyes M., Nagy D.U., Saad Al Deen I., Parkanyi B., Szereday L. CD8+ and CD8- NKT Cells Exhibit Phenotypic Changes During Pregnancy. *Immunol. Invest.*, 2023, Vol. 52, no. 1, pp. 35-51.
23. Moffett A., Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. *Hum. Reprod.*, 2015, Vol. 30, no. 7, pp. 1519-1525.
24. Molfetta R., Quatrini L., Santoni A., Paolini R. Regulation of NKG2D-Dependent NK cell functions: the yin and the yang of receptor endocytosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, Vol. 18, no. 8, 1677. doi: 10.3390/ijms18081677.
25. Pathare A.D.S., Loid M., Saare M., Gidlof S.B., Zamani Esteki M., Acharya G., Peters M., Salumets A. Endometrial receptivity in women of advanced age: an underrated factor in infertility. *Hum. Reprod. Update*, 2023, Vol. 29, no. 6, pp. 773-793.
26. Quatrini L., Della Chiesa M., Sivori S., Mingari M.C., Pende D., Moretta L. Human NK cells, their receptors and function. *Eur. J. Immunol.*, 2021, Vol. 51, no. 7, pp. 1566-1579.
27. Rao V.A., Kurian N.K., Rao K.A. Cytokines, NK cells and regulatory T cell functions in normal pregnancy and reproductive failures. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2023, Vol. 89, no. 2, e13667. doi: 10.1111/aji.13667.
28. Sacks G., Yang Y., Gowen E., Smith S., Fay L., Chapman M. Detailed analysis of peripheral blood natural killer cells in women with repeated IVF failure. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2012, Vol. 67, no. 5, pp. 434-442.
29. Santillan I., Lozano I., Illan J., Verdu V., Coca S., Bajo-Arenas J.M., Martinez F. Where and when should natural killer cells be tested in women with repeated implantation failure? *J. Reprod. Immunol.*, 2015, Vol. 108, pp. 142-148.
30. Seshadri S., Sunkara S.K. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 2014, Vol. 20, no. 3, pp. 429-438.
31. Sharma S., Godbole G., Modi D. Decidual control of trophoblast invasion. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2016, Vol. 75, no. 3, pp. 341-350.
32. Shojaei Z., Jafarpour R., Mehdizadeh S., Bayatipoor H., Pashangzadeh S., Motalebnezhad M. Functional prominence of natural killer cells and natural killer T cells in pregnancy and infertility: A comprehensive review and update. *Pathol. Res. Pract.*, 2022, Vol. 238, 154062. doi: 10.1016/j.prp.2022.154062.
33. Somigliana E., Li Piani L., Paffoni A., Salmeri N., Orsi M., Benaglia L., Vercellini P., Vigano P. Endometriosis and IVF treatment outcomes: unpacking the process. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2023, Vol. 21, no. 1, pp. 107-118.
34. Sunkara S.K., Kamath M.S., Pandian Z., Gibreel A., Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2023, Vol. 9, no. 9, CD003357. doi: 10.1002/14651858.CD003357.pub5.
35. Tsuda H., Sakai M., Michimata T., Tanebe K., Hayakawa S., Saito S. Characterization of NKT cells in human peripheral blood and decidual lymphocytes. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2001, Vol. 45, no. 5, pp. 295-302.
36. Vacca P., Cantoni C., Prato C., Fulcheri E., Moretta A., Moretta L., Mingari M.C. Regulatory role of NKp44, NKp46, DNAM-1 and NKG2D receptors in the interaction between NK cells and trophoblast cells. Evidence for divergent functional profiles of decidual versus peripheral NK cells. *Int. Immunol.*, 2008, Vol. 20, no. 11, pp. 1395-1405.
37. van den Heuvel M.J., Peralta C.G., Hatta K., Han V.K., Clark D.A. Decline in number of elevated blood CD3(+) CD56(+) NKT cells in response to intravenous immunoglobulin treatment correlates with successful pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2007, Vol. 58, no. 5, pp. 447-459.
38. Vomstein K., Egerup P., Kolte A.M., Behrendt-Moller I., Boje A.D., Bertelsen M.L., Eiken C.S., Reiersen M.R., Toth B., la Cour Freiesleben N., Nielsen H.S. Biopsy-free profiling of the uterine immune system in patients with recurrent pregnancy loss and unexplained infertility. *Reprod. Biomed. Online*, 2023, Vol. 47, no. 2, 103207. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.03.018.
39. Wallace A.E., Goulwara S.S., Whitley G.S., Cartwright J.E. Oxygen modulates human decidual natural killer cell surface receptor expression and interactions with trophoblasts. *Biol. Reprod.*, 2014, Vol. 91, no. 6, pp. 134-140.
40. Wang C., Zhao X., Zhang H., Bing Z., Wu Y., Li R., Yang Y., Yang K. Comprehensive analysis of immune-related genes associated with the microenvironment of patients with unexplained infertility. *Ann. Transl. Med.*, 2023, Vol. 11, no. 2, pp. 84-105.

41. Whettlock E.M., Woon E.V., Cuff A.O., Browne B., Johnson M.R., Male V. Dynamic changes in uterine NK cell subset frequency and function over the menstrual cycle and pregnancy. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 880438. doi: 10.3389/fimmu.2022.880438.
42. Wu X., Sharma A., Oldenburg J., Weiher H., Essler M., Skowasch D., Schmidt-Wolf I.G.H. NKG2D engagement alone is sufficient to activate cytokine-induced killer cells while 2B4 only provides limited coactivation. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 731767. doi: 10.3389/fimmu.2021.731767.
43. Xiao H., Lin R., Chen C., Lian R., Wu Y., Diao L., Yin T., Huang C. gammadelta-T cell with high toxic potential was associated with recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2023, Vol. 90, no. 1, e13717. doi: 10.1111/aji.13717.
44. Yamamoto T., Takahashi Y., Kase N., Mori H. Proportion of CD56+3+ T cells in decidual and peripheral lymphocytes of normal pregnancy and spontaneous abortion with and without history of recurrent abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1999, Vol. 42, no. 6, pp. 355-360.
45. Yang H.L., Zhou W.J., Lu H., Lei S.T., Ha S.Y., Lai Z.Z., Zheng Z.M., Ruan L.Y., He Y.Y., Li D.J., Li M.Q., Shao J. Decidual stromal cells promote the differentiation of CD56(bright) CD16(-) NK cells by secreting IL-24 in early pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2019, Vol. 81, no. 6, e13110. doi: 10.1111/aji.13110.
46. Zhao J., Huang B., Li N., Wang X., Xu B., Li Y. Relationship between advanced maternal age and decline of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*, 2023, Vol. 15, no. 7, pp. 2460-2472.

Авторы:

Михайлова В.А. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Давыдова А.А. — младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Загайнова В.А. — врач — акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Марко О.Б. — младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Mikhailova V.A., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Davydova A.A., Junior Researcher, Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Zagaynova V.A., Obstetrician-Gynecologist, Department of Assisted Reproductive Technologies, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Marko O.B., Junior Researcher, Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Мкртчян Э.Р. — лаборант лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Жгулева А.С. — лаборант лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Бакулина О.А. — лаборант лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Сельков С.А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Беспалова О.Н. — д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Соколов Д.И. — д.б.н., заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Mkrtychyan E.R., Laboratory Assistant, Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Zhguleva A.S., Laboratory Assistant, Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Bakulina O.A., Laboratory Assistant, Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Selkov S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Bespalova O.N., PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Research, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Sokolov D.I., PhD, MD (Biology), Head, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 28.12.2023
Отправлена на доработку 21.02.2024
Принята к печати 09.03.2024

Received 28.12.2023
Revision received 21.02.2024
Accepted 09.03.2024