

# Локальный и системный иммунный статус женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом

О.Е. Савельева, Т.А. Криволесова, Л.П. Сигарева,  
А.Д. Шляхова, О.П. Гурина, В.А. Резник

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Современные протоколы проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не учитывают ни системного, ни локального иммуновоспалительного статуса пациентки, что отражается на эффективности данного вида лечения.

**Цель** — оценить состояние локального и системного иммунного статуса (ИС) у пациенток с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, перед комплексной подготовкой к протоколу ЭКО.

**Материалы и методы.** Представлены результаты исследования с участием 27 пациенток с бесплодием, проходивших обследование в стационаре Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с целью подготовки к повторной попытке ЭКО. Оценка локального ИС проводилась стандартным методом иммуногистохимического окрашивания образцов аспирационной биопсии эндометрия. Оценка системного ИС проводилась методом проточной цитометрии с использованием образцов венозной крови, взятой перед подготовкой к протоколу ЭКО.

**Результаты.** Гистологическое исследование образцов эндометрия пациенток с бесплодием в обеих группах показало наличие хронического эндометрита (ХЭ) как с аутоиммунным компонентом, так и без него. Оценка системного и локального ИС у пациенток с бесплодием, ассоциированными с ХЭ, показала вовлечение в иммуновоспалительный процесс клеток с цитотоксическими свойствами. Наличие ультразвуковых признаков хронического воспаления было ассоциировано с изменениями со стороны Т-лимфоцитов (цитотоксических, активированных и  $\gamma\delta$ T-клеток), отсутствие ультразвуковых признаков ХЭ — с изменениями со стороны NK-клеток (истинных NK-, T-NK- и CD8+ NK-клеток), характерными для хронических воспалительных процессов эндометрия с аутоиммунным компонентом.

**Заключение.** Всем пациенткам в процессе прегравидарной подготовки к процедуре ЭКО следует выполнять исследование локального и системного иммунного статуса и, при необходимости, проводить персонализированную противовоспалительную и/или иммунокорректирующую терапию, что позволит снизить частоту осложнений и повысить успешность лечения бесплодия.

**Ключевые слова:** иммунный статус, бесплодие, хронический эндометрит, экстракорпоральное оплодотворение

## Как цитировать

Савельева О.Е., Криволесова Т.А., Сигарева Л.П., Шляхова А.Д., Гурина О.П., Резник В.А. Локальный и системный иммунный статус женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом. *Педиатр.* 2025;16(2):56–65. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.55.55.006>

DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.55.55.006>

UDC 612.017.1+612.663.52+618.177+618.14-002.2+616-089.888.11

# Local and systemic immune status of women with infertility associated with chronic endometritis

Olga E. Savelieva, Tatiana A. Krivolesova, Lidia P. Sigareva,  
Anna D. Shlyakhova, Olga P. Gurina, Vitaly A. Reznik

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**Background.** Current *in vitro* fertilization (IVF) protocols do not take into account either the systemic or local immuno-inflammatory status of the patient, which undoubtedly affects the effectiveness of therapy.

**The aim** — to assess the state of local and systemic immune status in patients with infertility associated with chronic endometritis (CE) before comprehensive preparation for *in vitro* fertilization protocol.

**Materials and methods.** The results of a study involving 27 patients with infertility are presented. The patients were examined in the Perinatal Center of St. Petersburg State Medical University in order to prepare for a second IVF attempt. The assessment of the local immune status was carried out by the standard method of immunohistochemical staining of endometrial aspiration biopsy samples. The assessment of the systemic immune status was carried out by flow cytometry using venous blood samples taken before preparation for the IVF protocol.

**Results.** Histological examination of endometrial samples of patients with infertility in both groups showed the presence of chronic endometritis (CE) both with and without an autoimmune component. Assessment of the systemic and local immune status in patients with infertility associated with CE showed the involvement of cells with cytotoxic properties in the immuno-inflammatory process. The presence of ultrasound signs of chronic inflammation was associated with changes on the part of T lymphocytes (cytotoxic, activated and  $\gamma\delta$ T cells), the absence of ultrasound CE signs was associated with changes on the part of NK cells (true NK, T-NK and CD8+ NK cells), typical for chronic inflammatory of the endometrium with an autoimmune component.

**Conclusion.** All patients in the pregravidary preparation for IVF procedure should perform a study of local and systemic immune status and, if necessary, carry out personalized anti-inflammatory and/or immunocorrective therapy, which will reduce the incidence of complications and increase the success of infertility treatment.

**Key words:** immune status, infertility, chronic endometritis, *in vitro* fertilization

## To cite this article

Savelieva OE, Krivolesova TA, Sigareva LP, Shlyakhova AD, Gurina OP, Reznik VA. Local and systemic immune status of women with infertility associated with chronic endometritis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):56–65. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.55.55.006>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из ведущих причин негативных демографических процессов в Российской Федерации является увеличение частоты нарушений репродуктивного здоровья женщин. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин имеют тенденцию к генерализации и хронизации, с вовлечением в патологический процесс иммунной и эндокринной систем. Иммунные и воспалительные заболевания эндометрия обуславливают снижение овариального резерва и вероятности (вплоть до невозможности) имплантации эмбриона [2, 7, 8].

Среди иммуновоспалительных процессов эндометрия, снижающих репродуктивный потенциал, значительная доля отводится хроническому эндометриту (ХЭ). В последние годы все большее число пациенток с бесплодием имеют диагноз ХЭ. Распространенность ХЭ у женщин с повторными неудачами имплантации в анамнезе составляет около 40% [12, 19].

Клиническая картина ХЭ определяется длительностью, глубиной и выраженностью повреждения слизистой оболочки матки и, как следствие, степенью нарушения циклической биотрансформации и рецептивности эндометрия [1, 11]. ХЭ может протекать бессимптомно или сопровождаться такими неспецифическими симптомами, как аномальные маточные кровотечения, тазовые боли, диспареуния, лейкоррея. Показано, что у женщин детородного возраста с бесплодием, ассоциированным с хроническим воспалительным процессом без выраженных клинических проявлений и нормальными значениями общелабораторных параметров, имеют место значительные изменения в функционировании иммунной системы на локальном и системном уровнях. Это говорит о наличии деструктивного иммуновоспалительного процесса [5, 10].

Хронический эндометрит нельзя предсказать на основе периферических воспалительных или аутоиммунных маркеров [15]. Окончательная диагностика хронического воспаления эндометрия базируется на стандартном патоморфологическом исследовании. ХЭ характеризуется избыточной лимфоцитарной инфильтрацией в функциональном и базальном слоях эндометрия. При этом доля НК-клеток уменьшается, тогда как доля Т-клеток увеличивается [17]. Показано, что воспаление может влиять на экспрессию рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП) в эндометрии. Снижение экспрессии РЭ и РП вызывает задержку созревания эндометрия, что влияет на имплантацию эмбриона [18].

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в частности экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), позволили приблизиться к преодолению бесплодия. Однако вопрос дисфункции эндометрия иммуновоспалительного генеза недостаточно проработан при проведении ЭКО. Современные протоколы проведения ЭКО не учитывают ни системного, ни локального иммуновоспалительного статуса пациентки, что, несомненно, отражается на эффективности терапии. Стандартная фармакотерапия, проводимая

пациенткам с ХЭ, недостаточно эффективна для устранения нарушения функций иммунной системы. Это обуславливает необходимость использования дополнительных способов иммунокоррекции [5].

Проведение персонализированной противовоспалительной и иммунокорригирующей терапии пациенток в процессе прегравидарной подготовки позволит снизить частоту осложнений, количество циклов ЭКО и тем самым улучшить репродуктивный прогноз и значительно сократить финансовые затраты на лечение бесплодия. Вышеуказанное диктует поиск новых методов диагностики и лечения патологии эндометрия и нарушения его рецептивности, вызванного хроническим воспалением.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель — оценить состояние локального и системного иммунного статуса у пациенток с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, перед комплексной подготовкой к протоколу экстракорпорального оплодотворения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 27 пациенток в возрасте 27–43 лет (средний возраст  $37,65 \pm 4,82$  года) с диагнозом «бесплодие» и неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Пациентки проходили обследование в стационаре Перинатального центра СПбГПМУ с целью подготовки к повторной попытке ЭКО после неудач ВРТ. Женщинам было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) с последующей пайпель-биопсией эндометрия на 7–11-й день менструального цикла, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Всем пациенткам было также выполнено бактериоскопическое исследование отделяемого уретры, цервикального канала и влагалища, а также определение антигенов вируса папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса (ВПГ) для исключения влияния на результаты исследования бактериальной и вирусной инфекции.

Обследуемые пациентки были разделены на две группы. В группу 1 (основная группа) были включены женщины с диагнозом «бесплодие» и ультразвуковыми признаками хронического воспаления эндометрия ( $n=16$ ). В группу 2 (группа сравнения) вошли женщины с диагнозом «бесплодие» без ультразвуковых признаков хронического воспаления эндометрия ( $n=11$ ). Критерии включения пациенток в исследование: наличие женского бесплодия с ультразвуковыми признаками хронического воспаления эндометрия и без таковых. Критерии исключения: наличие бактериальных и вирусных инфекций мочеполовых путей, других инфекционных, аллергических, аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваний. У всех обследованных лиц получено добровольное информированное согласие в соответствии с требованиями локального этического комитета СПбГПМУ.

Для оценки локального иммунного статуса (ИС) были использованы образцы аспирационной биопсии эндометрия, взятые перед подготовкой к протоколу ЭКО. Исследование проводили стандартным методом иммуногистохимического окрашивания залитых в парафин образцов с использованием моноклональных антител к CD138, CD20, CD16, CD56, CD8, HLA-DR, коллагену IV типа. CD138+ клетки были идентифицированы как плазматические клетки, CD20+ клетки — В-лимфоциты, CD8+ — цитотоксические Т-лимфоциты, CD16+ и CD56+ — NK-клетки, HLA-DR+ — активированные лимфоциты. Рассчитывали среднее количество клеток в одном поле зрения (кл/п.зр.).

Для оценки системного ИС были использованы образцы венозной крови, взятые утром натощак перед подготовкой к протоколу ЭКО. Оценку проводили методом проточной цитометрии с использованием флуоресцентно меченных моноклональных антител к CD45, CD3, CD19, CD16, CD56, CD4, CD8, HLA-DR, CD25 и TCR PAN $\gamma$ / $\delta$ . CD45+CD3–CD19+ клетки были идентифицированы как В-лимфоциты, CD45+CD19–CD3+ — Т-лимфоциты, CD45+CD3+CD4+ — Т-хелперы, CD45+CD3+CD8+ — цитотоксические Т-лимфоциты, CD45+CD3+HLA-DR+ — активированные Т-лимфоциты, CD45+CD3+CD25+ — Т-лимфоциты с экспрессией  $\alpha$ -цепи рецептора ИЛ-2, CD45+TCR PAN $\gamma$ / $\delta$ + —  $\gamma\delta$ Т-клетки, CD45+CD3–CD16/56+ — истинные NK-клетки, CD45+CD3+CD16/56+ — Т-NK-клетки, CD45+CD3–CD8+CD16/56+ — NK-клетки с экспрессией  $\alpha$ -цепи антигена CD8. Иммунорегуляторный индекс рассчитывали как отношение количества CD4+ к CD8+ лимфоцитов.

Оценка значимости различия частот выявления признаков проводилась с помощью двустороннего критерия Фишера. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна–Уитни. Результаты представляли в виде медианы (Ме), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Связь между признаками устанавливали методом корреляционного анализа с помощью критерия Спирмена. Для проверки

связи рассматриваемых факторов с наличием ультразвуковых признаков хронического воспаления эндометрия применяли метод логистической регрессии. Статистический анализ полученных данных выполнен с применением пакета программ STATISTICA 12.0. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование образцов эндометрия у пациенток с бесплодием показало наличие ХЭ с аутоиммунным компонентом и без него как в группе с ультразвуковыми признаками воспаления, так и в группе с их отсутствием. Достоверных межгрупповых отличий по частоте встречаемости данных признаков обнаружено не было (табл. 1).

Для оценки параметров локального ИС в эндометрии 27 пациенток иммуногистохимическим методом были определены частоты встречаемости и количество CD138+, CD20+, CD16+, CD56+, CD8+, HLA-DR+ клеток. Изучаемые клетки обнаруживались в эндометрии у пациенток обеих групп независимо от наличия ультразвуковых признаков воспаления (табл. 2). Сравнительный анализ частот встречаемости и количества указанных клеток у пациенток с наличием и отсутствием ультразвуковых признаков хронического воспаления не выявил значимых различий для всех популяций, за исключением CD8+ клеток. В группе 1 CD8+ клетки были обнаружены в эндометрии у 100% обследованных пациенток (15 из 15), что было достоверно выше по сравнению с группой 2 ( $p=0,022$ ). Количество данных клеток у пациенток группы 1 почти в 2 раза превышало аналогичный показатель в группе 2 ( $p=0,041$ ) (табл. 2). CD8+ экспрессируется преимущественно на цитотоксических (эффektorных) Т-лимфоцитах, которые выполняют защитную функцию от внутриклеточных патогенов и собственных измененных/поврежденных клеток с помощью эффektorных молекул — перфоринов и гранзимов, и регуляторных молекул — цитокинов и хемокинов [6].

**Таблица 1.** Частота встречаемости признаков хронического эндометрита у пациенток с бесплодием

**Table 1.** The frequency of detection of chronic endometritis in patients with infertility

Вариант хронического эндометрита / A variant of chronic endometritis	Группа 1 / Group 1 (n=16)	Группа 2 / Group 2 (n=11)	Статистическая значимость (p) / Statistical significance (p)
Хронический эндометрит без аутоиммунного компонента, абс. (%) / Chronic endometritis without autoimmune component, abs. (%)	3/16 (19)	5/11 (46)	0,206
Обострение хронического эндометрита без аутоиммунного компонента, абс. (%) / Exacerbation of chronic endometritis without autoimmune component, abs. (%)	3/16 (19)	3/11 (27)	0,662
Хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом, абс. (%) / Chronic endometritis with autoimmune component, abs. (%)	5/16 (31)	1/11 (9)	0,350
Обострение хронического эндометрита с аутоиммунным компонентом, абс. (%) / Exacerbation of chronic endometritis with autoimmune component, abs. (%)	5/16 (31)	2/11 (18)	0,662

**Примечание:** абс. — абсолютное значение.

**Note:** abs. — absolute value.

**Таблица 2.** Локальный иммунный статус эндометрия у пациенток с бесплодием**Table 2.** Local immune status of the endometrium in patients with infertility

Показатели локальных иммуновоспалительных реакций / Indicators of local immuno-inflammatory reactions	Группа 1 / Group 1 (n=16)	Группа 2 / Group 2 (n=11)	Статистическая значимость (p) / Statistical significance (p)
Частота встречаемости признака, абс. (%) / The frequency of detection, abs. (%)			
CD138+	4/16 (25)	4/11 (36)	0,679
CD20+	8/16 (50)	6/11 (55)	1,000
CD16+	4/16 (25)	3/11 (27)	1,000
CD56+	13/16 (81)	8/11 (73)	0,657
<b>CD8+</b>	<b>15/15 (100)</b>	<b>7/11 (64)</b>	<b>0,022</b>
HLA-DR+	13/16 (81)	9/11 (82)	1,000
<b>Коллаген IV типа / Collagen IV type</b>	<b>0/16 (0)</b>	<b>3/10 (30)</b>	<b>0,046</b>
Количество клеток, кл/п.зр. / Cell quantity, cells per field of view			
CD138+	0,40 (0,00–0,25)	2,17 (0,00–3,00)	0,301
CD20+	4,06 (0,00–4,00)	3,89 (0,00–6,00)	0,636
CD16+	1,73 (0,00–1,00)	3,50 (0,00–4,00)	0,723
CD56+	9,90(6,00–12,50)	9,11 (2,00–15,00)	0,723
<b>CD8+</b>	<b>8,00 (4,00–11,00)</b>	<b>4,75 (0,75–6,75)</b>	<b>0,041</b>
HLA-DR+	9,10 (2,50–17,50)	11,83 (2,50–17,50)	0,770

**Примечание:** количественные данные представлены в виде Me (Q1-Q3); абс. — абсолютное значение.

**Note:** a quantitative data is presented in the Me (Q1-Q3); abs. — absolute value.

У 3 пациенток из 10 (30%) в группе 2 встречалась слабая экспрессия коллагена IV типа в эндометрии ( $p=0,046$ ), в то время как в группе 1 она отсутствовала (табл. 2). В норме коллаген IV типа является компонентом базальных мембран. Его экспрессия повышается при восстановлении повреждения тканей, в том числе воспалительного генеза. Коллаген IV типа может становиться мишенью при развитии аутоиммунных процессов, например, при синдроме Гудпасчера, ревматоидном артрите [14]. В клинической диагностике коллаген IV типа используют как один из маркеров фиброза [23]. Такая экспрессия коллагена IV типа подтверждает наличие в эндометрии пациенток группы 2 слабой степени фиброза и слабовыраженного хронического воспалительного процесса, несмотря на отсутствие ультразвуковых признаков ХЭ.

Оценка клеточных параметров системного ИС методом проточной цитометрии показала, что у пациенток обеих групп медианы количественных характеристик всех изучаемых субпопуляций иммунных клеток не выходили за рамки референсных значений, кроме CD45+CD3+CD4+. Их медиана в группе 2 превышала верхнюю границу нормы (табл. 3). При этом сравнительный анализ позволил установить межгрупповые отличия в количественных параметрах отдельных популяций клеток.

Так, было обнаружено двукратное повышение относительного и абсолютного количества CD45+CD3+HLA-DR+ лимфоцитов в крови пациентов группы 1 по сравнению с аналогичными параметрами в группе 2 ( $p=0,031$  и  $p=0,033$ , соответственно). Сходные изменения были характерны и

для  $\gamma\delta$ T-клеток: их относительное и абсолютное количество в группе 2 превышало таковые в группе 1 в 1,5 ( $p=0,041$ ) и 1,6 ( $p=0,037$ ) раза соответственно. Достоверной разницы между количеством клеток остальных субпопуляций обнаружено не было (табл. 3).

HLA-DR является поздним маркером активации, принадлежащим к молекулам гистосовместимости II класса. Его экспрессия характерна для антигенпрезентирующих клеток, таких как дендритные клетки, В-лимфоциты, моноциты, макрофаги. Также HLA-DR может экспрессироваться на мембране различных субпопуляций Т-лимфоцитов при их активации, являясь одним из участников Т-зависимых механизмов реализации апоптоза. HLA-DR+ лимфоциты могут циркулировать в крови довольно продолжительное время [13]. Кроме того, имеются данные о возможности экспрессии HLA-DR клетками эндометрия и их взаимодействия прямо с CD4+ лимфоцитами [21].

$\gamma\delta$ T-клетки, или интраэпителиальные лимфоциты, являются «неклассической» популяцией Т-лимфоцитов, обладающих как эффекторными, так и регуляторными свойствами. При формировании первой линии иммунной защиты они выполняют цитотоксическую функцию. Как регуляторные клетки они могут ограничивать интенсивность иммунного ответа и аутоагрессию. Кроме того, они способны к фагоцитозу, могут презентировать антиген, участвовать в распознавании липидных антигенов, формировании иммунной памяти и регенерации эпителия при его повреждении [3, 4].

Для оценки взаимосвязи локального и системного ИС был проведен корреляционный анализ между иммуновоспа-

Таблица 3. Системный иммунный статус у пациенток с бесплодием

Table 3. Systemic immune status in patients with infertility

Субпопуляции иммунных клеток крови / Blood immune cell subtypes	Референсные значения / Reference values [4]	Группа 1 / Group 1 (n=16)	Группа 2 / Group 2 (n=11)	p
<b>Относительное количество клеток, % / Relative cell quantity, %</b>				
CD45+CD3-CD19+	7-17	11,64 (7,47-14,06)	10,09 (6,36-11,86)	0,660
CD45+CD3+CD19-	61-85	76,22 (73,94-80,57)	79,51 (78,74-81,33)	0,135
CD45+CD3+CD4+	35-55	50,17 (48,07-52,36)	53,48 (46,12-57,05)	0,336
CD45+CD3+CD8+	19-35	25,82 (20,73-29,40)	24,58 (21,15-28,01)	0,660
<b>CD45+CD3+HLA-DR+</b>	<b>1-8</b>	<b>6,22 (3,53-9,79)</b>	<b>3,46 (2,31-5,90)</b>	<b>0,031</b>
CD45+CD3+CD25+	0,5-6	3,05 (2,00-5,37)	2,42 (1,90-4,38)	0,484
<b>γδТ-клетки / γδТ cells</b>	<b>0-5</b>	<b>1,30 (1,02-2,30)</b>	<b>0,88 (0,69-1,15)</b>	<b>0,041</b>
CD45+CD3-CD16/56+	8-17	9,09 (5,83-10,85)	7,35 (4,92-9,44)	0,452
CD45+CD3+CD16/56+	0,5-6	4,12 (2,19-6,06)	2,79 (2,54-5,00)	0,816
CD45+CD3-CD8+CD16/56+	0,5-6	3,32 (2,30-5,61)	2,84 (2,46-4,76)	0,897
<b>Абсолютное количество клеток, кл/мл / Absolute cell quantity, cells per ml</b>				
CD45+CD3-CD19+	111-376	260 (194-345)	257 (177-388)	1,000
CD45+CD3+CD19-	946-2079	1857 (1369-2429)	2024 (1803-2412)	0,551
CD45+CD3+CD4+	576-1336	1192 (837-1725)	1464 (1019-1639)	0,484
CD45+CD3+CD8+	372-974	537 (456-775)	683 (494-746)	0,623
<b>CD45+CD3+HLA-DR+</b>	<b>20-200</b>	<b>152 (95-195)</b>	<b>87 (59-126)</b>	<b>0,033</b>
CD45+CD3+CD25+	7-165	71 (49-130)	76 (37-130)	0,623
<b>γδТ-клетки / γδТ cells</b>	<b>22-115</b>	<b>40 (36-68)</b>	<b>25 (16-27)</b>	<b>0,037</b>
CD45+CD3-CD16/56+	123-369	205 (133-303)	181 (126-270)	0,938
CD45+CD3+CD16/56+	7-165	80 (68-177)	76 (59-149)	0,776
CD45+CD3-CD8+CD16/56+	7-165	94 (39-159)	76 (56-142)	0,816
<b>Иммунорегуляторный индекс, абс. / Immunoregulatory index, abs.</b>				
CD4+/CD8+	1,5-2,6	1,9 (1,6-2,6)	2,3 (1,8-2,7)	0,484

**Примечание:** количественные данные представлены в виде Me (Q1-Q3); p — статистическая значимость; абс. — абсолютное значение.

**Note:** quantitative data is presented in the Me (Q1-Q3); p — statistical significance; abs. — absolute value.

лительными параметрами эндометрия и периферической крови. У пациенток в группе 1 обнаружена отрицательная корреляционная связь между количеством CD8+ клеток в эндометрии и периферической крови ( $r=-0,55$ ,  $p=0,026$ ). У пациенток в группе 2 количество CD16+ клеток в эндометрии отрицательно коррелировало с количеством CD45+CD3-CD16/CD56+ ( $r=-0,83$ ,  $p=0,006$ ) и CD45+CD3+CD16/CD56+ ( $r=-0,78$ ,  $p=0,013$ ) клеток в периферической крови. Уровень HLA-DR+ клеток в эндометрии находился в значимой отрицательной корреляционной связи с уровнем CD45+CD3+HLA-DR+ ( $r=-0,72$ ;  $p=0,026$ ) и CD45+CD3-CD8+CD16/56+ клеток крови ( $r=-0,68$ ;  $p=0,045$ ), а также положительной корреляционной связи с экспрессией коллагена IV типа в эндометрии ( $r=0,78$ ;  $p=0,013$ ).

Маркер CD16 экспрессируется преимущественно NK-клетками (естественными киллерами), которые относятся к клеткам врожденного иммунитета [16]. В матке NK-клетки

в основном распределены в строме эндометрия и железистом эпителии. Они секретируют различные молекулы, включая факторы ангиогенеза, IFN- $\gamma$ , IFN-индуцированные белки, ИЛ-8, ИЛ-2 и матриксные металлопротеиназы. Количество NK-клеток эндометрия увеличивается предменструально и во время беременности вплоть до третьего месяца. Нарушения субпопуляционного состава NK-клеток приводят к аномальной беременности, а увеличение доли цитотоксических NK-клеток в периферической крови и эндометрии связано с неблагоприятными исходами беременности [22].

Помимо истинных NK-клеток встречаются Т-NK-клетки с фенотипом CD45+CD3+CD16/CD56+, которые являются еще одним важным элементом врожденного иммунитета человека. Они так же, как и эффекторные Т-лимфоциты и истинные NK-клетки, обладают цитотоксическими функциями, и могут играть регуляторную роль при злокачественных

и аутоиммунных процессах, секретируя провоспалительные цитокины [9].

CD45+CD3–CD8+CD16/56+ клетки — еще одна субпопуляция NK-клеток, которая экспрессирует маркер цитотоксических Т-лимфоцитов CD8. О роли этих клеток известно мало. Предполагают, что CD8+ NK-клетки обладают более выраженными цитотоксическими свойствами. Имеется информация об их участии в злокачественных и аутоиммунных процессах, а также вовлеченности в механизмы ранней преэклампсии [20].

Метод логистической регрессии позволил подтвердить статистически значимую связь наличия ультразвуковых признаков хронического воспаления эндометрия у пациенток с бесплодием со следующими показателями: абсолютное количество CD45+CD3+HLA-DR+ лимфоцитов в крови, абсолютное количество  $\gamma$ Т-клеток в крови и отсутствие экспрессии коллагена IV типа в эндометрии ( $\chi^2=16,7$ ,  $p=0,0008$ ). Данная прогностическая модель имеет чувствительность 82% и специфичность 100%.

## ВЫВОДЫ

У пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО в анамнезе при отсутствии ультразвуковых признаков ХЭ обнаружено наличие слабовыраженного хронического воспалительного процесса в эндометрии в виде слабой степени фиброза. Оценка системного и локального ИС у пациенток с бесплодием, ассоциированными с ХЭ, показала вовлечение в иммуновоспалительный процесс клеток с цитотоксическими свойствами. Наличие ультразвуковых признаков хронического воспаления было ассоциировано с изменениями со стороны Т-лимфоцитов (цитотоксических, активированных и  $\gamma$ Т-клеток), отсутствием ультразвуковых признаков ХЭ — с изменениями со стороны NK-клеток (истинных NK-, Т-NK- и CD8+ NK-клеток), характерными для хронических воспалительных процессов эндометрия с аутоиммунным компонентом.

Таким образом, у пациенток с бесплодием и вторичными неудачами ЭКО, несмотря на отсутствие при-

знаков эндометрита на УЗИ, нельзя исключить наличие хронического воспалительного процесса эндометрия. Всем пациенткам в процессе прегравидарной подготовки к процедуре ЭКО следует выполнять исследование локального и системного ИС и, при необходимости, проводить персонализированную противовоспалительную и/или иммунокорректирующую терапию, что позволит снизить частоту осложнений и повысить успешность лечения бесплодия.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Информация о финансировании.** Работа выполнена в рамках проекта Российского научного фонда № 24-25-00244.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Funding source.** This study was supported by the RSF grant No. 24-25-00244.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гомболовская Н.А., Муравьева В.В., Марченко А.А., Анкирская А.С. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология.* 2012;8:40–45.
2. Иванов Д.О., Моисеева К.Е., Харбедия Ш.Д., Шевцова К.Г., Суслова Г.А., Микиртичан Г.Л., Заславский Д.В. Возраст как социально-биологический компонент перинатального риска у пациенток отделения патологии беременности, преодолевших бесплодие с помощью ВРТ. *Медицина и организация здравоохранения.* 2024;9(3):6–16. DOI: 10.56871/МНСО.2024.40.92.001.
3. Карелина Н.Р., Соколова И.Н., Хисамутдинова А.Р., Артюх Л.Ю., Оппедизано М.Д., Свирич С.В. Возрастные особенности строения и развития органов иммунной системы человека. *Российские биомедицинские исследования.* 2021;6(4):47–61.
4. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андропова Н.В. и др. *Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов.* Курск: Поликор; 2021.
5. Конопля А.А., Гавриш С.А., Конопля А.И., Локтионов А.Л. Применение внутривенного лазерного облучения крови в коррекции иммунных нарушений у пациенток с хроническим эндометритом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2016;5:19–22.
6. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян А.А. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов:

- регуляторные и эффекторные молекулы. Медицинская иммунология. 2018;20 (2): 27–240. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240.
7. Омашарифа Ж.П., Гавриш С.А., Конопля А.А., Быстрова Н.А., Гаврилюк В.П. Иммунный статус у пациенток с бесплодием трубного генеза. Аллергология и иммунология. 2014;15(2):123–124.
  8. Соколова Ю.А., Лукач А.А. Клинические и иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с хроническим эндометритом. Уральский медицинский журнал. 2011;4:90–94.
  9. Табаков Д.В., Заботина Т.Н., Борунова А.А., Панчук И.О., Короткова О.В., Кадагидзе З.Г. Гетерогенность популяций NK- и NKT-лимфоцитов у здоровых доноров. Медицинская иммунология. 2017;19(4):401–408.
  10. Трунова Л.А., Трунов А.Н., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Обухова О.О. и др. Дисбаланс цитокинов и активность иммунновоспалительного процесса у женщин с бесплодием. Аллергология и иммунология. 2014;15(1):22–25.
  11. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции. Гинекология. 2012;14(4):16–18.
  12. Щепин О.П., Медик В.А. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. EDN: QLXXFB.
  13. Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; 2020.
  14. Abreu-Velez A.M., Howard M.S. Collagen IV in normal and in disease process. *North Am J Med Sci*. 2012;4:1–8.
  15. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M.G., Albertini D.F. et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(6):672–677.
  16. Lu X., Cui J., Cui L., Luo Q., Cao Q., Yuan W., Zhang H. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):214.
  17. Matteo M., Cicinelli E., Greco P., Massenzio F., Baldini D. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2009;61:322–329.
  18. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K., Agarwal S. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. *J Obstetr Gynaecol Res*. 2008;34:371–378.
  19. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(4):185–192.
  20. Szereday L., Nagy D.U., Vastag F., Mezosi L., Meggyes M. Immunological Profiling of CD8+ and CD8– NK Cell Subpopulations and Immune Checkpoint Alterations in Early-Onset Preeclampsia and Healthy Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2024;25:8378.
  21. Wallace P.K., Yeaman G.R., Johnson K., Collins J.E., Guyre P.M., Wira C.R. MHC class II expression and antigen presentation by human endometrial cells. *J Steroid Biochem Mol. Biol*. 2001;76(1–5):203–211.
  22. Wang Q., Sun Y., Fan R., Wang M., Ren C., Jiang A., Yang T. Role of inflammatory factors in the etiology and treatment of recurrent implantation failure. *Reprod Biol*. 2022;22(4):100698.
  23. Zhuang L.G., Zhang R., Jin G.X., Pei X.Y., Wang Q., Ge X.X. Asiaticoside improves diabetic nephropathy by reducing inflammation, oxidative stress, and fibrosis: An in vitro and in vivo study. *World J Diabetes*. 2024;15(10):2111–2122.

## REFERENCES

1. Gombolevskaya N.A., Muravieva V.V., Marchenko A.A., Ankirskaya A.S. Modern possibilities of etiological diagnosis of chronic endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;8:40–45. (In Russian).
2. Ivanov D.O., Moiseeva K.E., Harbediya Sh.D., Shevcova K.G., Suslova G.A., Mikirtichan G.L., Zaslavskiy D.V. Age as a socio-biological component of perinatal risk in patients of the Department of Pregnancy Pathology who have overcome infertility with the help of ART. *Medicine and Health Care Organization*. 2024;9(3):6–16. (In Russian). DOI: 10.56871/MHCO.2024.40.92.001.
3. Karelina N.R., Sokolova I.N., Hisamutdinova A.R., Artyuh L.Yu., Oppedizano M. D., Svirin S.V. Age-related features of the structure and development of organs of the human immune system. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(4):47–61. (In Russian).
4. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., *Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists. Kursk: Polikor*; 2021. (In Russian)
5. Konoplya A.A., Gavriush S.A., Konoplya A.I., Loktionov A.L. The use of intravenous laser irradiation of blood in the correction of immune disorders in patients with chronic endometritis. 2016;5:19–22. (In Russian)
6. Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Vasilieva E.V., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K., Totolyan A.A. Phenotypic characterization of cytotoxic T lymphocytes: regulatory and effector molecules. *Meditinskaya immunologiya*. 2018;20(2):227–240. (In Russian)
7. Omasharifа Zh.P., Gavriush S.A., Konoplya A.A., Bystrova N.A., Gavriulyuk V.P. Immune status in patients with tubal infertility. *Аллергология и иммунология*. 2014;15(2):123–124. (In Russian).
8. Sokolova Yu.A., Lukach A.A. Clinical and immunological aspects of uterine fibroids in combination with chronic endometritis. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;4:90–94. (In Russian)
9. Tabakov D.V., Zabolina T.N., Borunova A.A., Panchuk I.O., Kоротkova O.V., Kadagidze Z.G. Heterogeneity of NK- and NKT-lymphocyte populations in healthy donors. *Meditinskaya immunologiya*. 2017;19(4):401–408. (In Russian).
10. Trunova L.A., Trunov A.N., Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Obukhova O.O. et al. Cytokine imbalance and immunoinflammatory activity in infertile women. *Аллергология и иммунология*. 2014;15(1):22–25. (In Russian).
11. Shurshalina A.V. Chronic endometritis as a cause of reproductive disorders. *Ginekologiya*. 2012;14(4):16–18. (In Russian).

12. Shchepin O.P., Medik V.A. Public health and healthcare. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russian). EDN: QLXXFB.
13. Yarets Yu.I. Interpretation of immunogram results. Gomel': GU "RNPTs RMIeCh"; 2020. (in Russian)
14. Abreu-Velez A.M., Howard M.S. Collagen IV in normal and in disease process. *North Am J Med Sci.* 2012;4:1–8.
15. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M.G., Albertini D.F. et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(6):672–677.
16. Lu X., Cui J., Cui L., Luo Q., Cao Q., Yuan W., Zhang H. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):214.
17. Matteo M., Cicinelli E., Greco P., Massenzio F., Baldini D. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2009;61:322–329.
18. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K., Agarwal S. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometriosis. *J Obstetr Gynaecol Res.* 2008;34:371–378.
19. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometriosis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185–192.
20. Szereday L., Nagy D.U., Vastag F., Mezosi L., Meggyes M. Immunological Profiling of CD8+ and CD8– NK Cell Subpopulations and Immune Checkpoint Alterations in Early-Onset Pre-eclampsia and Healthy Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2024;25:8378.
21. Wallace P.K., Yeaman G.R., Johnson K., Collins J.E., Guyre P.M., Wira C.R. MHC class II expression and antigen presentation by human endometrial cells. *J Steroid Biochem Mol. Biol.* 2001;76(1–5):203–211.
22. Wang Q., Sun Y., Fan R., Wang M., Ren C., Jiang A., Yang T. Role of inflammatory factors in the etiology and treatment of recurrent implantation failure. *Reprod Biol.* 2022;22(4):100698.
23. Zhuang L.G., Zhang R., Jin G.X., Pei X.Y., Wang Q., Ge X.X. Asiaticoside improves diabetic nephropathy by reducing inflammation, oxidative stress, and fibrosis: An in vitro and in vivo study. *World J Diabetes.* 2024;15(10):2111–2122.

## ОБ АВТОРАХ

\* **Ольга Евгеньевна Савельева**, д-р мед. наук, заведующая лабораторией экспериментальной медицины Научно-исследовательского центра, профессор кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-0301-8455; e-Library SPIN: 9633-9449; e-mail: olga\_chechina@mail.ru

**Татьяна Александровна Криволевцова**, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3559-4876; e-Library SPIN: 3863-9689; e-mail: Krivolesova.ta@mail.ru

**Лидия Павловна Сигарева**, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины Научно-исследовательского центра, аспирант, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4371-1510; e-Library SPIN: 9318-9050; e-mail: sigaryowa@yandex.ru

**Анна Дмитриевна Шляхова**, врач — акушер-гинеколог, репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nik-anya@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Olga E. Savelieva**, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Head of Experimental Medicine Laboratory at Scientific Research Center, Professor of Biological Chemistry Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0301-8455; e-Library SPIN: 9633-9449; e-mail: olga\_chechina@mail.ru

**Tatiana A. Krivolesova**, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3559-4876; e-Library SPIN: 3863-9689; e-mail: Krivolesova.ta@mail.ru

**Lidia P. Sigareva**, Junior researcher of Experimental Medicine Laboratory at Scientific Research Center, PhD student, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4371-1510; e-Library SPIN: 9318-9050; e-mail: sigaryowa@yandex.ru

**Anna D. Shlyakhova**, Doctor of obstetrics-gynecology and reproductive medicine of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: nik-anya@yandex.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Ольга Петровна Гурина**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии» Научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1066-5423, e-Library SPIN: 4251-0563; e-mail: ol.gurina@yandex.ru

**Виталий Анатольевич Резник**, д-р мед. наук, главный врач клиники, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2776-6239; e-Library SPIN: 9761-6624; e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Olga P. Gurina**, MD, PhD, Senior Researcher Laboratory of Medical-Social Problems in Pediatric at Scientific Research Center, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1066-5423, e-Library SPIN: 4251-0563; e-mail: ol.gurina@yandex.ru

**Vitaly A. Reznik**, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Chief Physician of the Clinic, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2776-6239; e-Library SPIN: 9761-6624; e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru