



ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ

НАУКА І ПРАКТИКА

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Виходить 4 рази на рік

1'2015

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Медицинські науки:

Бережна Н.М.
Бутенко Г.М. (науковий консультант)
Білоглазов В.О.
Возіанова Ж.І.
Драннік Г.М. (головний редактор)
Дріянська В.Є.
Курченко А.І. (заступник головного редактора)
Лісяний М.І.
Мельников О.Ф.
Пухлик Б.М.
Пшенична І.В. (літературний редактор)
Чернишова Л.І.
Чернушенко К.Ф.
Широбоков В.П.

Біологічні науки:

Бичкова Н.Г.
Мінченко Ж.Д.
Нікуліна Г.Г.
Руденко А.В.
Співак М.Я.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Бажора Ю.І. (Одеса), Господарський І.Я. (Тернопіль), Гріневич Ю.А. (Київ), Дзяк Г.В. (Дніпропетровськ), Дитятківська Є.М. (Дніпропетровськ), Заболотний Д.І. (Київ), Зайков С.В. (Вінниця), Кайдашев І.П. (Полтава), Лоскутова І.В. (Луганськ), Мазепа М.А. (Івано-Франківськ), Нікольський І.С. (Київ), Охотнікова О.М. (Київ), Прилуцький О.С. (Донецьк), Сидорчук І.Й. (Чернівці), Недельська С.М. (Запоріжжя), Фещенко Ю.І. (Київ), Чернишов В.П. (Київ), Чоп'як В.В. (Львів), Чумак А.А. (Київ)

ЗАСНОВНИКИ

ДУ «Інститут Урології АМН України»
Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації

Свідотство про державну реєстрацію КВ № 15721-4193Р від 08.10.2009 р.
Атестовано Вищою атестаційною комісією України постанови Президії ВАК № 1-05/5 від 01.07.2010 р.

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ

04053, м. Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9^А
Інститут Урології АМН України

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською або англійською).

За зміст рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

Матеріали конференції публікуються в авторській редакції. Відповідальність за науковий рівень поданих робіт та достовірність отриманих результатів несуть автори.

Редакційна колегія не завжди поділяє точку зору авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

Рекомендовано до друку Вченою Радою ДУ «Інститут Урології АМН України»,
протокол № 12 від 26.03.2015

Зверстано і надруковано ТОВ «Видавництво «Юстон»
01034, м. Київ, вул. О. Гончара, 36-а
тел.: (044) 360 2266, e-mail: director.yuston@ukr.net, www.yuston.com.ua



IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

SCIENCE AND PRACTICE

PRACTICAL, SCIENTIFIC JOURNAL

Published 4 times a year

1'2015

EDITORIAL COLLEGE

Medical sciences:

Berezhna M.M.
Butenko G.M. (Scientific consultant)
Biloglazov V.O.
Vozianova Zh.I.
Drannik G.M. (Editor-in-chief)
Drijanska V.Je.
Kurchenko A.I. (Deputy Editor)
Lisiany M.I.
Melnikov O.F.
Puhlyk B.M.
Pshenychna I.V. (literary editor)
Chernyshova L.I.
Chopjak V.V.
Shyrokobokov V.P.

Biological science:

Bychkova N.G.
Minchenko Zh.D.
Nikulina G.G.
Rudenko A.V.
Spivak M.Ya.

EDITORIAL COUNCIL

Bazhora Yu.I. (Odessa), Gospodarsky I.Ya. (Ternopil),
Grinevych Yu.A. (Kyiv), Dzjak G.V. (Dnipropetrovsk),
Dytjatkivska Je.M. (Dnipropetrovsk), Zabolotnyy D.I. (Kyiv),
Zajkov S.V. (Kiev), Kajdashev I.P. (Poltava), Loskutova I.V.
(Lugansk), Mazepa M.A. (Ivano-Frankivsk), Nikolsky I.S.
(Kyiv), Ohotnikova O.M. (Kyiv), Pryluckij O.S. (Doneck),
Rekalova E.M. (Kyiv), Sydoruk I.J. (Chernivci),
Nedelska S.M. (Zaporizhja), Feshchenko Yu.I. (Kyiv),
Chernyshov V.P. (Kyiv), Chumak A.A. (Kyiv)

FOUNDERS

State Center "Institute of Urology AMS of Ukraine"

Ukrainian society of immunology, allergology and immunorehabilitation specialists

State Registration Certificate KB № 15721-4193P dated 08.10.2009.

Certified by Higher Attestation Commission of Ukraine
Resolution of the Presidium

HAC №1-05/5 dated 01.07.2010.

EDITORIAL ADDRESS

04053, Kiev, Yu. Kotsubunskiy str, 9a
Institute of Urology AMS of Ukraine

Printed materials in the original language (Ukrainian, Russian or English).

The content of advertising responsibility of the advertiser.

Conference proceedings are published in author's edition. Responsibility for the scientific level of the submitted works and the reliability of the results are the authors.

Editorial board does not always shared the view of the authors of publications.

Reprint articles carried out only with the consent of the publisher.

Recommended for publication by the Academic Council of State Center "Institute of Urology AMS of Ukraine",
Protocol №12 dated 26.03.2015

Made up and printed "Publishing house "Uston" Ltd.
01034, Kiev, Gonchara str, 36a; Tel.: (044) 360 2266, e-mail: director.yuston@ukr.net, www.yuston.com.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції серія дк № 4973 від 09.09.2015 р.

The aim: to evaluate the efficacy and safety of long-term continuous immunotherapy using recombinant interferon-gamma in other phagocytic immunodeficiency: a clinically manifest deficiency of neutrophil myeloperoxidase.

Materials and methods. A retrospective analysis of the experience of using gamma interferon at a dose of 500 thousand – 1 million IU every other day at night for 5-7 months. The diagnosis was confirmed on the basis of a series of quantitative (laser flow cytometry assay) and qualitative (cytochemical method) measurements excluding causes of secondary immunosuppression. The control group consisted of 32 individuals with myeloperoxidase deficiency who have refused treatment and investigated – 47 similar patients who completed a full course of immunotherapy. The data are processed using the method of variation statistics by Student t-test with the calculation of confidence coefficient p (parametric test) and Z number of sings for Urbach U.V. (nonparametric test).

Results. The activity of myeloperoxidase neutrophils significantly increased in 45 of 47 patients of the study group and only 12 of the 32 control individuals ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). The content of myeloperoxidase in neutrophils significantly increased in 41 of 47 patients of the study group and only 11 of the 32 control individuals ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). In the treatment group achieved reduction of infectious episodes by 75%, and allergic - 51% ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Noted a dramatic reduction in the need for antimicrobial chemotherapy, readmission to hospitals and performing surgery interventions ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$).

Conclusions. Recombinant human interferon gamma may be effective and safe strategy for preventive therapy for myeloperoxidase deficiency of phagocytes. It is necessary to conduct additional studies with more participants and perfect design.

Key words: myeloperoxidase deficiency, interferon gamma, immunotherapy.

УДК 618.145:612.017.1]:618.177-037

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ ЭНДОМЕТРИЯ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

КОВАЛЬ Г.Д., ЧОПЯК В.В., КУРЧЕНКО А.И., НАГОРНЫЙ А.Е.

Буковинский государственный медицинский университет

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

ГУ «Институт урологии» НАМН Украины

Иммунная система женского репродуктивного тракта представлена как врожденными так и адаптивными механизмами [1, 2] и имеет две основные, но разнонаправленные функции. С одной стороны, образуя первую линию защиты и входя в систему иммунитета, связанную со слизистыми оболочками - mucosa-associated-lymfoid tissue – MALT, реализует функцию борьбы с микробами, что является весьма биологически обоснованным, учитывая пограничность расположения и высокую степень контактов с микроорганизмами нижних отделов женского репродуктивного тракта. В то же время, в верхних отделах репродуктивного тракта женщины иммунная система играет роль главного фактора, способствующего развитию толерантности к антигенам спермы и аллоантигенам плода, способствуя имплантации, поддержанию и развитию беременности [3,4]. При этом так же, как и микроорганизмы, так и антигены сперматозоидов и аллоантигены плода находятся в репродуктивном тракте женщины в больших количествах, но имеют совершен-

но разный антигенный характер. Уникальность иммунной системы женской половой сферы в том, что, несмотря на такую анатомическую близость, общность воспалительных процессов и разность задач, в норме иммунная система блестяще справляется со своими функциями.

Иммунная система слизистой оболочки женского репродуктивного тракта в основном представлена иммунными клетками, имеющими высокие динамические свойства и способными мигрировать в полость матки, шейку матки и влагалище, а также резидентами эпителиальных и стромальных клеток. Иммунные клетки дифференцированно распределены в каждом отделе репродуктивного тракта, преобладающими являются Т-клетки, макрофаги / дендритные клетки, естественные клетки-киллеры (NK) клетки, нейтрофилы и тучные клетки. В-клетки в женских половых путях представлены меньше [5]. Клетки врожденного иммунитета - макрофаги, естественные клетки-киллеры и нейтрофилы, действуя через Toll-подобные рецепторы, обеспечивают защиту за счет секреции хемо-

кинов и цитокинов с последующей активацией механизмов адаптивного иммунитета [4, 5, 6, 7].

Клеточный состав женского репродуктивного тракта неоднороден в разные фазы менструального цикла, так как известно, что женская половая система, особенно подвержена циклическим колебаниям под воздействием половых гормонов. В то же время и иммунная система, ассоциированная с органами репродуктивной системы, тоже в значительной степени зависит от половых гормонов [8]. Поддерживая динамическое равновесие, клетки иммунной системы вместе с эпителиальными клетками и фибробластами реагируют на половые гормоны (β -эстрадиол и прогестерон), а также на цитокины и факторы роста [9, 10].

Таким образом, задачей иммунной системы женского репродуктивного тракта является способность одновременно регулировать иммунный гомеостаз в маточных трубах, матке, шейке матки, влагалище и контролировать готовность к репродуктивному процессу и сам репродуктивный процесс [11].

Очень важное значение в женской фертильности уделяется состоянию эндометрия. В частности, такие показатели, как толщина и ультразвуковая структура эндометрия являются показателями, которые в первую очередь могут быть объективно оценены и проанализированы [12]. Эти исследования входят в обязательный перечень диагностики женщин с бесплодием и, особенно, при подготовке к программам экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [13]. Эндометрий представляет наиболее распространенную ткань в женском репродуктивном тракте. И, естественно, что такая массивная функциональная ткань кооперирует свое функционирование с иммунной системой. Количество лейкоцитов на грамм ткани эндометрия больше, чем в других репродуктивных тканях, в частности, в маточных трубах, канале шейки матки, эктоцервиксе, влагалище. В эндометрии присутствуют много иммунных клеток, среди которых Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры, моноциты-макрофаги [4, 5]. Кроме того, количество иммунных клеток широко варьирует в зависимости от фазы цикла, в частности CD19+ клетки растут от 300-400 в пролиферативную фазу в 3000-4000 в секреторную фазу [4, 5, 7].

Особое внимание исследователей в последнее время уделяется роли иммунных клеток в репродуктивном процессе и в развитии бесплодия [14,]. В частности, много исследований посвящено роли NK-клеток и Т-регуляторных клеток (Treg) на ранних сроках беременности [15, 16, 17]. Показано, что NK-клетки и Treg клетки чрезвычайно важны в процессах децидуализации, ангиогенеза, поддержании роста трофобласта и иммунной толерантности во время

беременности. Также показано, что нарушение иммунной регуляции эндометрия тесно связано с бесплодием, невынашиванием беременности и другой акушерской патологией [18, 19].

Одной из наиболее частых причин женского бесплодия является эндометриоз – заболевание, которое характеризуется разрастанием ткани морфологически сходной с эндометрием вне полости матки [20]. В то же время, точная этиология эндометриоза остается неясной, но большинство авторов ассоциируют это заболевание с гормональными нарушениями на фоне иммунной дисрегуляции и генетической склонности [21, 22]. Несмотря на множественные исследования, патогенез бесплодия при эндометриозе не раскрыт и многими исследователями связывается с нарушениями функционирования как самого эндометрия так и клеток иммунной системы [23, 24, 25, 26]. Это и побудило нас к исследованию возможных нарушений со стороны клеток иммунной системы, как возможных причин развития бесплодия при эндометриозе.

Цель исследования. Целью данной работы является определение особенностей качественных и количественных характеристик иммунных клеток в аутопическом эндометрии женщин с эндометриозом, ассоциированным с бесплодием и определения их возможной роли в формировании бесплодия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы образцы ткани эндометрия, полученные от 30 женщин с эндометриозом, ассоциированным с бесплодием (исследуемая группа) и 20 женщин с бесплодием трубного генеза (контрольная группа). Все пациентки исследуемой группы страдали бесплодием не менее 2-х лет и имели в анамнезе неудачные попытки ЭКО. Критериями исключения с исследуемой группы были: гипергонадотропная и гиперпролактинемическая недостаточность яичников, антифосфолипидный синдром, наличие системных аутоиммунных заболеваний, миома матки, отсутствие обеих маточных труб или трубная непроходимость. Критериями включения в контрольную группу были: репродуктивный возраст (18-40 лет), трубное бесплодие вследствие перенесенного ранее воспалительного процесса при отсутствии данных за острый воспалительный процесс, отсутствие другой гинекологической патологии, а также тяжелых экстрагенитальных заболеваний.

Забор ткани эндометрия проводился интраоперационно в секреторную фазу менструального цикла. Исследование проводилось иммуногистохимическим методом, а именно - АВС иммунопероксидазным методом, который основан на применении комплекса авидин-биотин-пероксидаза. В работе использовали ком-

мерческие препараты, выпускаемые фирмой «Dakopatts» (Дания), которые содержали два реагента: А (авидин) и В (биотинована пероксидаза хрена), которые смешивались в указанном в инструкции соотношении. Для определения дифференцирующих антигенов использовали моноклональные антитела (Мкат) против CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-лимфоциты-хелперы), CD8 (Т-лимфоциты цитотоксические/ супрессоры), CD56+ (натуральные киллеры), CD68+ (моноциты/макрофаги) производства фирмы DAKO (Дания). Фоновое окрашивание гистологических препаратов проводили гематоксилин - эозином. В серийных последовательных срезах определялся характер распределения клеток с положительной реакцией, и давалась количественная оценка. Результаты оценивались путем микроскопии с использованием светового микроскопа Olympus CH20, подключенного к цифровой камеры Nikon D90. Данные обрабатывались с помощью Adobe Photoshop, верс

теризовалась сочетанием желез, выстланных эпителием эндометриального типа и цитогенной стромой, накоплением образований секреторных субнуклеарных вакуолей, а также рыхлостью стромального компонента. Преимущественно в стромальном и реже в железистом компоненте наблюдалось накопление клеток по морфологической структуре соответствующих лимфоцитам с положительными метками в CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, CD68+.

Исследование Т-лимфоцитов на основании экспрессии дифференцирующих антигенов CD3+ показало, что присутствие в эндометрии CD3+ клеток было высоким в обеих исследуемых группах (рис.1). Характер распределения клеток CD3+ в строме был сравнительно равномерным без тенденции к выборочной локализации в железистых структурах или сосудах, как в опыте так и в контроле. Однако, в эндометрии исследуемой группы кое - где отмечалось инкорпорирование клеток с меткой CD3+ в эндометриальные железы, чего не наблюдалось в контроле. Скопление клеток в эндометриальных железах носили диффузный характер без тенденции к очаговости и в количественном соотношении экспрессия CD3+ в железистой части была значительно ниже, чем в стромальной.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемый эндометрий владел свойствами эндометрия секреторного типа и характеризовался типовой гистологической картиной эндометриоза. Морфологическая картина харак-

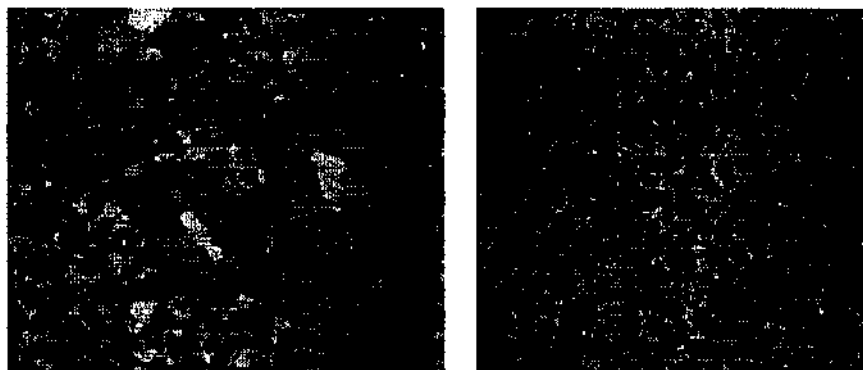


Рис. 1. Экспрессия клеток с фенотипом CD3 + в эндометрии женщин с эндометриозом ассоциированным с бесплодием. Слева - опыт, справа - контроль.

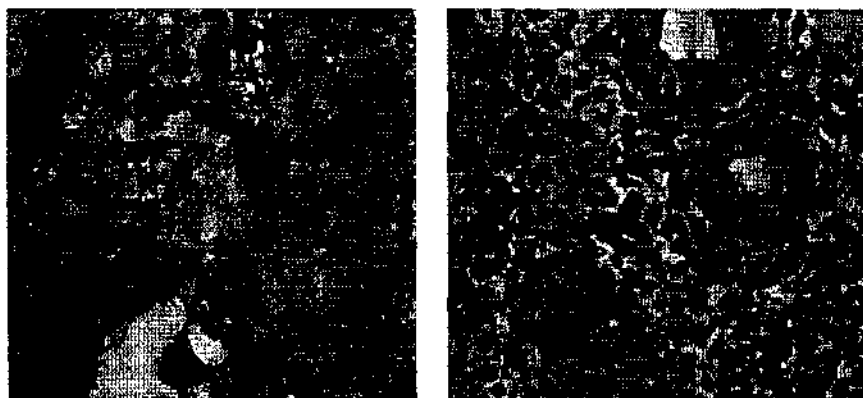


Рис. 2. Экспрессия клеток с фенотипом CD4 + в эндометрии женщин с эндометриозом ассоциированным с бесплодием. Слева - опыт, справа - контроль.



Рис. 3. Экспрессия клеток с фенотипом CD8 + в эндометрии женщин с эндометриозом ассоциированным с бесплодием. Слева - опыт, справа - контроль.

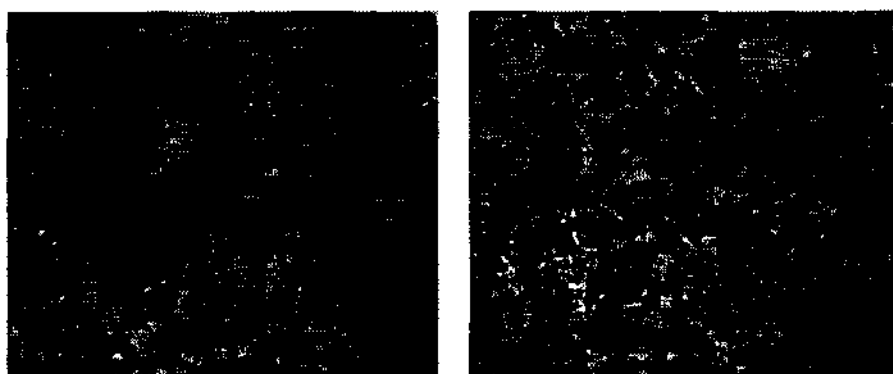


Рис. 4. Экспрессия клеток с фенотипом CD56 + в эндометрии женщин с эндометриозом ассоциированным с бесплодием. Слева - опыт, справа - контроль.

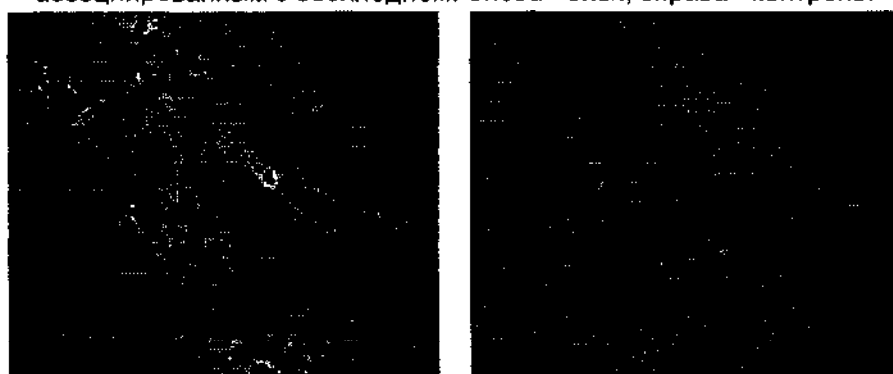


Рис. 5. Экспрессия клеток с фенотипом CD68 + в эндометрии женщин с эндометриозом ассоциированным с бесплодием. Слева - опыт, справа - контроль.

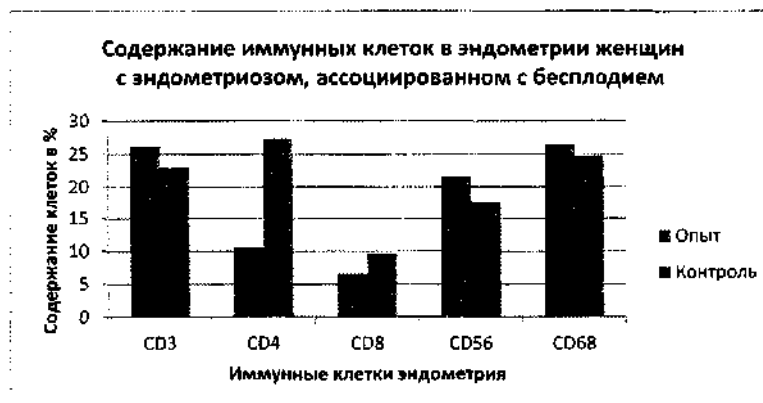


Рис. 6. Содержание иммунных клеток в эндометрии женщин с эндометриозом, ассоциированным с бесплодием

Характер и особенности распределения Т-хэлперов в эндометрии женщин с эндометриозом и бесплодием оценивались по экспрессии клеток с дифференцирующими антигенами CD4⁺ (рис. 2). Степень экспрессии CD4⁺ была ниже, чем экспрессии CD3⁺ в образцах ткани обеих исследуемых групп, но, значительно ниже в эндометрии женщин с эндометриозом. В целом, экспрессия CD4⁺ характеризовалась сравнительно равномерным распределением и в опыте и в контроле, однако, в опытных образцах иногда наблюдалось скопление клеток CD4⁺ в просвете эндометриальных желез и на их поверхности. Иногда, встречались клетки с морфологией эндотелиоцитов. Также, особенностью экспрессии CD4⁺ в образцах исследуемой группы были участки стромы с видимым отеком, в которых наблюдалась выраженная экспрессия CD4⁺, что не наблюдалось в контрольной группе.

В отличие от клеток CD3⁺ и CD4⁺, локализация клеток с фенотипом CD8⁺ (рис.3) в эндометрии исследуемой группы концентрировалась преимущественно возле желез, в то время, как в контроле распределение было более равномерное. Присутствие в эндометрии клеток с фенотипом CD8⁺ было значительно ниже, чем CD4⁺ и, особенно, CD3⁺ в целом в обеих исследуемых группах, однако, значительно ниже в опытной группе по сравнению с контролем. Морфологической особенностью экспрессии CD8⁺ было практическое отсутствие явлений инкорпорации, как в опыте так и в контроле.

При анализе клеток натуральных килеров, имеющих маркер CD56⁺, отмечена трансмембранная локализация меток, наблюдалась относительная равномерность распределения клеток в образцах ткани как в опыте так и в контроле, но при этом в опытных образцах имелась, в некоторых зонах, концентрация клеток возле эндометриальных желез. Так же, как и экспрессия CD8⁺, экспрессия меток CD56⁺ характеризовалась незначительной инкорпорацией в эндометриальные железы (рис.4).

При изучении клеток моноцитов/макрофагов, экспрессирующих маркер CD68⁺, так же наблюдалась трансмембранная локализация меток, что соответствует данным литературы (рис.5). В отличие от клеток CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺, отмечалось неравномерное распределение клеток CD68⁺ в тканях эндометрия женщин с эндометриозом. Кроме того, отмечались отдельные очаги с очень высокой экспрессией CD68⁺, в том числе и на эпителиальных клетках. Наличие специфических меток CD68⁺ часто наблюдалось в просвете эндометриальных желез, что можно расценивать, как возможное повреждение структур желез. Инкорпорации CD68⁺ не

наблюдалось, но были отмечены очаги контактов с базальной мембраной.

При анализе количественного и процентного соотношения клеток CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺, и CD68⁺ в эндометрии женщин с эндометриозом, ассоциированным с бесплодием и контрольной группы получены следующие результаты. У женщин с эндометриозом количество CD3⁺ клеток составило 26,13% против 23% в контрольной группе ($p < 0,05$), количество CD4⁺ клеток составляло 10,6% против 27,3% в контрольной группе ($p < 0,001$), соответственно количество CD8⁺ клеток равнялось 6,6% против 9,7% ($p < 0,001$), количество CD56⁺ клеток было 21,5% в исследуемой группе и 17,7% в контроле ($p < 0,05$), а количество CD68⁺ клеток составляло 26,5% и 24,8% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 6).

Полученные данные в целом соответствуют такому при анализе литературы, однако много исследователей оглашают тот факт, что при эндометриозе наблюдается повышенное количество моноцитов/макрофагов [4,]. Однако, большинство исследований указывает на высокое содержание макрофагов в перитонеальной жидкости или секрете слизи шейки матки, то есть макрофагах, не инфильтрированных в ткань эндометрия [5]. В данном исследовании следует обратить внимание на неравномерность распределения клеток CD68⁺ и их наличие в просвете желез, что может означать наличие иммунопосредованного воспалительного процесса. А как известно для эффективного оплодотворения необходимо так называемое «окно имплантации», которое характеризуется четким соотношением гуморальных и клеточных элементов, и регулируется как гормонами так и другими факторами, в частности факторами роста и цитокинами. В свою очередь, клетки иммунной системы являются продуцентами большого числа медиаторов с аутокринными и паракринными эффектами (цитокины, факторы роста) и именно такая неравномерность может быть причиной нарушения физиологических условий окна имплантации.

Таким образом, в эндометрии женщин с эндометриозом, ассоциированным с бесплодием имеется нарушение характера распределения и локализации иммунных клеток со снижением клеток с фенотипом CD4⁺ и CD8⁺, что может играть отрицательную роль в репродуктивном процессе и поддерживать рост эндометриоидных эктопий.

Перспективы дальнейших исследований. Данные вопросы требуют дальнейшего изучения и исследования особенностей функционирования в эндометрии других клеток иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wira C.R. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions / C.R. Wira, J.V. Fahey, C.L. Sentman, P.A. Pioli, L. Shen // *Immunol Rev.* – 2005. – Vol. – 206. – P. 306–335.
2. Horne A.W. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract / A.W. Horne, S.J. Stock, A.E. King // *Reproduction.* – 2008. – Vol. – 135. – P. 739 – 749.
3. Charles R . Regulation of Mucosal Immunity in the Female Reproductive Tract: The Role of Sex Hormones in Immune Protection Against Sexually Transmitted Pathogens / Charles R. Wira, John V. Fahey, Marta Rodriguez-Garcia, Zheng Shen, and Mickey V. Patel // *Am J Reprod Immunol.* – 2014. – Vol. – 72. – №2. – P. 236 - 258.
4. Lee S.K. Immune Cells in the Female Reproductive Tract / S.K. Lee, C.J. Kim, D.J. Kim, J.H. Kang // *Immune Netw.* – 2015. – 15(1).- P. 16–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713505>
5. Givan A. L. Flow cytometric analysis of leukocytes in the human female reproductive tract: comparison of fallopian tube, uterus, cervix, and vagina / A.L. Givan, H.D. White, J.E. Stern, E. Colby et al. // *Am J Reprod Immunol.* – 1997. – Vol. – 38. – P. 350 – 359.
6. Trifonova R.T. Distribution of immune cells in the human cervix and implications for HIV transmission / R.T. Trifonova, J. Lieberman, van Baarle D // *Am J Reprod Immunol.* – 2014. – Vol. – 71. – №3. – P. – 252-64.
7. Pudney J. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone / J. Pudney, A.J. Quayle, D.J. Anderson // *Biol Reprod.* 2005. – Vol. – 73№ 6:1253-1263.
8. Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Patel MV. Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: the role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens / *Am J Reprod Immunol.* – 2014. – Vol. – 72. – P. – 236 - 258.
9. Lee S. Fluctuation of peripheral blood T, B, and NK cells during a menstrual cycle of normal healthy women / S. Lee, J. Kim, B. Jang, S. Hur, U. Jung et al. // *J Immunol.* – 2010. – 185:756–762. [PubMed]
10. Fahey J.V. Sex hormone modulation of human uterine epithelial cell immune responses / J.V. Fahey, T.M. Schaefer, C.P. Wira // *Integr Comp Biol.* – 2006. – 46:1082–1087. [PubMed]
11. Mselle TF, Meadows SK, Eriksson M, Smith JM, Shen L, Wira CR, Sentman CL. Unique characteristics of NK cells throughout the human female reproductive tract T.F. Mselle, S.K. Meadows, M. Eriksson, J.M. Smith JM et al. *Clin Immunol.* – 2007. – Vol. – 124. – P. 69 -76.
12. Корсак В.С. Значимость толщины и ультразвуковой структуры эндометрия в программе ЭКО. / В.С. Корсак, Б.А. Каменецкий, А. В. Михайлов // *Пробл. Репродукции.* – 2001.
13. Юзько О.М. Застосування допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні / О.М.Юзько, Т.А.Юзько // *Жін. лікар.* – 2010. – № 2 (28). – С. 30-34.
14. Mor G. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams, S. Guller // *Reproductive Science.* – 2011. – Vol. – 1221. – P. 80 – 87.
15. Manaster I. The unique properties of uterine NK cells / I. Manaster, O. Mandelboim // *Am J Reprod Immunol.* – 2010. – Vol. – 63. – P. 434 - 444.
16. Keskin D.B. TGFbeta promotes conversion of CD16+ peripheral blood NK cells into CD16- NK cells with similarities to decidual NK cells [Електронний ресурс] / D.B. Keskin, D.S. Allan, B. Rybalov, M.M. Andzelm et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2007. – 104(9). – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1805591/>
17. Tilburgs T. Elsevier trophoblast research award lecture: unique properties of decidual T cells and their role in immune regulation during human pregnancy [Електронний ресурс] / T. Tilburgs, F.H. Claas, S.A. Scherjon // *Placenta.* – 2010. – Vol. – 31. – P. S82-S86. – Режим доступу: [http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004\(10\)00023-8/pdf](http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004(10)00023-8/pdf).
18. Keskin D.B. TGFbeta promotes conversion of CD16+ peripheral blood NK cells into CD16- NK cells with similarities to decidual NK cells [Електронний ресурс] / D.B. Keskin, D.S. Allan, B. Rybalov, M.M. Andzelm et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2007. – 104(9). – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1805591/>
19. Hanna J.G. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface / J.G. Hanna, Y. Hamani, I. Avraham, C. Greenfield // *Nature Medicine.* – 2006. – Vol. – 12. – P. 1065 – 1074.
20. Vinatier D. Theories of endometriosis / D. Vinatier, G. Orazi, M. Cosson, P. Dufour // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* – 2001. – Vol. – 96. – №1. – P. – 21 - 34.

21. Nnoaham E. Endometriosis, quality of life and work / E. Nnoaham, L. Hummelshoj, P. Webster, T. d'Hooghe // *Fertility and Sterility*. - 2011. - Vol. 96. - № 2. - P. 366 - 372.
22. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility; epidemiology and evidence-based treatments [Електронний ресурс] / S. Ozkan, W. Murk, A. Arici A. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. - 2008. - Режим доступу: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1434.007/pdf>
23. Калинина Н.М. Некоторые иммунологические аспекты эндометриоза у женщин детородного возраста с нарушением фертильности / Калинина Н.М., Михнина Е.А., Давыдова Н.И. [и др.] // *Russian Journal of Immunology*. - 2005. - Vol.9. - suppl 2. - P. 24-33.
24. Михнина Е.А. Иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции / Михнина Е.А., Комаров Е.К., Добротворцева О.А. [и др.] // *Современные подходы к лечению бесплодия: сб. научных трудов*. - Екатеринбург, 2002. - С. 115-116.
25. Szylo K. The involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis / K. Szylo, H. Tchorzewski, M. Banasik, E. Glowacka et al. // *Mediators Inflamm*. - 2003. - Vol. - 12(3). - P. 131 - 138.
26. Yang J.H. Decreased expression of killer cell inhibitory receptors on natural killer cells in eutopic endometrium in women with adenomyosis / J.H. Yang, M.J. Chen, H.F. Chen, T. H. Lee et al. // *Hum Reprod*. - 2004. - Vol. - 19(9). P. - 1974-1978.

РЕЗЮМЕ

ІМУННІ КЛІТИНИ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ЇХ РОЛЬ У РОЗВИТКУ БЕЗПЛІДДА У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ

Коваль Г.Д., Чоп'як В.В., Курченко А.І., Нагорний О.Є.

Буковинський державний медичний університет, Львівський національний університет ім. Д. Галицького, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, ДУ «Інститут урології» НАМН України

Представлені результати імуногістохімічного дослідження імунних клітин з фенотипами CD3+, CD4+, CD8+, CD56+ і CD68+ в ендометрії жінок з ендометріозом, асоційованим з безпліддям. Показано, що в обстежених зразках тканини ендометрію є порушення розподілу та локалізації імунних клітин з тенденцією до концентрації біля ендометріальних залоз і спостерігається зниження клітин з фенотипом CD4+ і CD8+, що може грати негативну роль в репродуктивному процесі.

Ключові слова: імунні клітини, ендометрій, ендометріоз, безпліддя, жіночий репродуктивний тракт.

SUMARY

IMMUNE CELLS OF THE ENDOMETRIUM AND THEIR ROLE IN DEVELOPMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS

Koval G.D., Chopyak V.V., Kurchenko A. I., Nagorny A.E.

Bukovinian State Medical University, Lviv National Medical University of Danila Galitsky, O.O. Bogomoletz National Medical University, Institute of urology NAMS of Ukraine

There are presented results of the immunohistochemical study of immune cell phenotype CD3+, CD4+, CD8+, CD56+ and CD68+ in the endometrium of women with endometriosis associated with infertility. It is shown that in the examined samples of endometrial tissue disorders include distribution and localization of immune cells with a tendency to concentrate near the endometrial glands and a decrease in cell phenotype CD4+ and CD8+, which may play a negative role in the reproductive process.

Key words: immune cells, endometrium, endometriosis, infertility, female reproductive tract