

УДК 618.177:618.145:612.017

© В. Н. Запорожан, В. Г. Маричереда, Н. А. Димитрова, 2011.

## РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ

**В. Н. Запорожан, В. Г. Маричереда, Н. А. Димитрова***Кафедра акушерства и гинекологии №1(зав. кафедрой – проф. В. Н. Запорожан),  
Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса.*

### THE ROLE OF DENDRITIC CELLS IN THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOS-ASSOCIATED INFERTILITY V. N. Zaporozhan, V. G. Marichereda, N. A. Dymytrova

#### SUMMARY

The influence of local immunity on the immune response at the infertile females, suffering from endometriosis is discussed in a current review. It is shown that dendritic cells which are able to modify their phenotype and functional activity under the influence of sex hormones may participate in pathogenesis of endometriosis-associated infertility.

### РОЛЬ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН У РОЗВИТКУ ЕНДОМЕТРІОЗ-АСОЦІЙОВАНОЇ БЕЗПЛОДНОСТІ В. М. Запорожан, В. Г. Марічереда, Н. А. Димитрова

#### РЕЗЮМЕ

У даному огляді літератури викладені сучасні тенденції розвитку уявлень про вплив місцевого імунітету на формування імунних аспектів безплідності у жінок, що страждають на ендометріоз. Розглянута участь у вищезазначеному дендритних клітин, фенотип і функціональна активність яких здатні змінюватися під впливом статевих гормонів.

**Ключевые слова: бесплодие, дендритные клетки, иммунитет, эндометриоз, патогенез.**

Проблема бесплодия является важной составляющей частью современной гинекологии [1]. Её актуальность определяется широкой распространенностью и ежегодным увеличением количества бесплодных пар в мире. В Украине частота бесплодия колеблется от 15 до 20% [3, 4]. В настоящее время не подвергается сомнению тот факт, что одной из ведущих причин бесплодия является эндометриоз [10], распространенность которого составляет, по данным разных авторов, 20-48% у женщин, страдающих бесплодием [14, 15, 17, 18]. Целью данного исследования является анализ существующих и перспективных методов диагностики и лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ научной литературы проводился за период с 2001 по 2011 гг. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «бесплодие», «дендритные клетки», «иммунитет», «эндометриоз», «патогенез» в базах данных Medline, EMBASE, Current Contents, PubMed, PMC, Cochrane Database of Systematic Reviews, Национальной библиотеки Украины им. Вернадского.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что бесплодие характеризуется определенными изменениями в системе иммунитета, но иммунные причины бесплодия являются наименее изученным и наиболее сложным его аспектом. Полученные результаты исследований клеточного и

гуморального иммунитета свидетельствуют, что у женщин с различными формами бесплодия иммунная система характеризуется дефицитом Th1-клеточного звена, дисфункцией В-системы (Th2) иммунитета и дисиммуноглобулинемией, направленной в сторону увеличения продукции Ig G и Ig A [5]. Многочисленные исследования достоверно доказывают, что эндометриоз развивается на фоне снижения абсолютного содержания Т-хелперов и частично Т-супрессоров (Т-клеточного иммунодефицита), уменьшения активности Т-лимфоцитов при одновременной активации В-лимфоцитарной системы и повышении уровней Ig G и Ig A. Также наблюдается снижение функции НК-клеток, приводящее к уменьшению их цитотоксичности по отношению к собственному эктопически расположенному эндометрию [5, 6, 7, 8].

По последним данным, среди факторов риска развития бесплодия, связанного с изменениями в иммунитете при эндометриозе, немаловажное значение уделяется роли дендритных клеток, которые представляют собой гетерогенную популяцию антигенпрезентирующих клеток костно-мозгового происхождения (CD83<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD1a<sup>+</sup>). Основной их функцией является презентация антигенов Т-клеткам, контроль за дифференцировкой Т-лимфоцитов, регуляция активации и супрессии иммунного ответа [9, 19]. Фенотип и зрелость дендритных клеток определяют формирование Th1- или Th2-иммунного ответа. Незре-

лые дендритные клетки направляют активацию Th0-клеток в сторону выработки Th2-опосредованного иммунного ответа, зрелые – формируют Th1-иммунный ответ [2, 14].

В последнее время в литературе приводятся сведения о тесном взаимодействии эндокринной и иммунной систем, а именно о регуляторных взаимосвязях между клетками иммунной системы и уровнем гормонов в крови [12]. Доказано, что нарушение гормональной регуляции может приводить к развитию иммунных дисфункций [11]. Учитывая иммуномодулирующее действие дегидроэпиандростерона и его сульфатированной формы (ДГЭАС) [11, 13, 15], большой интерес представляет изучение их влияния на дифференцировку или созревание, а также функциональную активность дендритных клеток, которые участвуют в регуляции NK-клеток, активации и подавлении иммунного ответа [11, 19, 22]. На основании работ Н. В. Селедцовой и соавт. (2009 г.) установлено, что действие ДГЭАС на дендритные клетки заключается в прямом влиянии на регуляцию Th1/Th2 баланса. В культурах *in vitro* присутствие ДГЭАС способствует повышению содержания зрелых (CD83<sup>+</sup>) и активированных (CD25<sup>+</sup>) дендритных клеток, стимулирующих Th1-иммунный ответ и ингибирующих продукцию Т-клетками IL-4 – основного Th2 противовоспалительного цитокина [2, 11, 12, 16].

Во многих исследованиях было отмечено, что дендритные клетки могут принимать участие в пролиферации эктопических очагов эндометрия [21]. В данных работах указано, что в эндометрии женщин, страдающих эндометриозом, повышено содержание незрелых CD1a<sup>+</sup> дендритных клеток и понижено количество зрелых CD83<sup>+</sup> их популяций. Эти изменения популяций дендритных клеток в эндометрии способствуют понижению Th1-иммунного ответа на ретроградный эндометриоидный рефлюкс и формированию эктопических очагов, что впоследствии может привести к дефектам имплантации. CD1a<sup>+</sup> дендритные клетки были обнаружены в очагах эндометриоидных гетеротопий и прилегающих к ним перитонеальных тканях, а плотность их на париетальной брюшине уменьшалась по мере отдаления от очага [21].

Исследование Schulke и соавт. было направлено на изучение изменения популяций дендритных клеток у пациенток с эндометриозом на протяжении менструального цикла [21]. Наблюдалось значительное увеличение незрелых CD1a<sup>+</sup> дендритных клеток в базальном слое эндометрия во время пролиферативной фазы у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. У здоровых женщин средняя плотность зрелых CD83<sup>+</sup> дендритных клеток была значительно выше в базальном, чем в функциональном слое на протяжении обеих фаз менструального цикла. В группе пациенток, страдающих эндометриозом, значительная разница в средней плотности

CD83<sup>+</sup> дендритных клеток функционального и базального слоя наблюдалась только в пролиферативной фазе [17, 19, 21].

Также отмечено участие дендритных клеток в процессах имплантации эмбриона. Обнаружено, что дендритные клетки, присутствующие в эндометрии небеременных женщин, накапливаются в участке имплантации, и их число увеличивается по мере прогрессирования беременности [20]. Указано, что дендритные клетки в участке имплантации находятся в непосредственной близости от кровеносных сосудов, участвуют в процессах нео- и ангиогенеза. Изменение активности дендритных клеток приводит к нарушению инвазии трофобласта в результате нарушения процессов децидуальной пролиферации и ангиогенеза. Таким образом, результат имплантации зависит от взаимодействия клеточных компонентов децидуального слоя эндометрия с дендритными клетками, обладающими ангиогенными и иммунорегуляторными функциями [18].

#### ВЫВОДЫ

1. Существующие данные о влиянии генитального эндометриоза на формирование иммунных механизмов бесплодия свидетельствуют, что иммунная регуляция репродуктивной функции пациенток, страдающих эндометриозом-ассоциированным бесплодием, характеризуется угнетением Т-клеточного иммунитета, дисфункцией В-клеточного звена, снижением функции NK-клеток и дисиммуноглобулинемией [5, 6, 7, 8]. Влияние ДГЭАС на созревание и функциональную активность дендритных клеток определяется формированием зрелых их форм при действии последнего в повышенных концентрациях, что приводит к формированию Th1-иммунного ответа [11, 12, 16]. Формированию очагов эндометриоза также способствует снижение Т-клеточного иммунного ответа на гетеротопический эндометрий, возникающий в результате эндометриоидного рефлюкса при повышении CD1a<sup>+</sup> и снижении количества CD83<sup>+</sup> дендритных клеток в эндометрии [21].

2. Успешность имплантации зависит во многом от функционального состояния дендритных клеток, участвующих в процессах децидуализации и ангиогенеза [19, 20].

3. Изложенные данные свидетельствуют о возможном участии дендритных клеток в патогенезе и прогрессировании эндометриоза, и развитии связанного с ним бесплодия, а также позволяют предположить, что исследование и возможное воздействие на функциональную активность дендритных клеток позволит оптимизировать существующие методы диагностики и лечения эндометриозом-ассоциированного бесплодия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению : руководство / под ред. Г. Т. Су-

хих, Т. А. Назаренко. 2-е изд. испр. и доп. – М. : ГЭО-ТАР-Медиа, 2010. – 784 с.

2. Возможная роль дендритных клеток в нарушении гестационной иммуносупрессии у беременных с надпочечниковой гиперандрогенией / Н. В. Селедцова, Н. А. Хонина, М. А. Тихонова [и др.] // Вестник НГУ. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 91–93. – (Сер. Биология, клиническая медицина).

3. Запорожан В. М. Основні компоненти мультифакторіальної безплідності у жінок / В. М. Запорожан, Р. В. Соболев // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 1. – С. 101–103.

4. Иванюта Л. И. Принцип диагностики и лечения бесплодия у женщин / Л. И. Иванюта, С. О. Иванюта // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 5–6. – С. 3–7.

5. Иванюта Л. И. Имунологічна регуляція репродуктивного тракту / Л. И. Иванюта, С. О. Иванюта // Здоровье женщины. – 2006. – № 2. – С. 140–144.

6. Клетки трофобласта плаценты человека угнетают способность дендритных клеток индуцировать продукцию интерферона- $\gamma$  / В. Ю. Талаев, А. В. Матвейчев, М. А. Ломунова [и др.] // Иммунология. – 2009. – № 3. – С. 148–152.

7. Кулаков В. И. Гинекология : учебник для студентов медицинских вузов / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, А. С. Гаспаров. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2005. – 616 с.

8. Линде В. А. Иммунологические аспекты эндометриоза (обзор литературы) / В. А. Линде, Н. А. Татарева, О. И. Гришанина // Проблемы репродукции. – 2008. – № 4. – С. 74–77.

9. Пашенков М. В. Физиология клеток врожденной иммунной системы : дендритные клетки / М. В. Пашенков, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 6. – С. 368–378.

10. Посисеева Л. В. Иммунный статус перитонеальной жидкости у женщин с наружным эндометриозом, страдающих бесплодием / Л. В. Посисеева, А. М. Герасимова, А. Л. Шор // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 6. – С. 27–31.

11. Роль дегидроэпиандростерона в регуляции функциональной активности иммунокомпетентных клеток / Н. В. Селедцова, Н. А. Хонина, Н. А. Пасман [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 40–44.

12. Селедцова Н. В. Характеристика и механизмы иммунных нарушений у беременных с надпочечниковой гиперандрогенией: автореф. дис. на соискание науч. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Н. В. Селедцова. – Новосибирск, 2009. – 21 с.

13. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – К. : Заповіт, 2003. – С. 181–199.

14. Aspinal R. Agein and the immune system in vivo: commentary on the 16<sup>th</sup> session of British Society for Immunology Annual Congress (Harrogate, Desember 2004) / Aspinal R. // Immunity and Ageing. – 2005. – № 2. – P. 248–255.

15. Bulun S. E. Endometriosis / S. E. Bulun // The New England Journal of Medicine. – 2009. – № 360. – P. 268–279.

16. Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on maturation and functional properties of interferon-alpha-induced dendritic cells / O. Y. Leplina, M. A. Tikhonova, L. V. Sakchno [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009. – № 148. – P. 68–71.

17. Holoch K. J. Endometriosis and infertility / K. J. Holoch, B. A. Lessey // Clinical Obstetrics and Gynecology. – 2010. – № 53. – P. 429–438.

18. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries / W. Ombelet, I. Cooke, S. Dyer [et al.] // Human Reproduction Update. – 2008. – № 14. – P. 605–621.

19. Lymphocytes in endometriosis / Y. Osuga, K. Koga, Y. Hirota [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2011. – Vol. 65, № 1. – P. 28–33.

20. Morphological analysis on adhesion and invasion involved in endometriosis with tissue culture / J. H. Shi, Y. J. Yang, Z. Dong [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2011. – Vol. 124, № 1. – P. 148–151.

21. Shulke L. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis / L. Shulke, M. Berbic, F. Manconi // Human Reproduction. – 2009. – № 24. – P. 1695–1703.

22. Szabo G. The role of plasmacytoid dendritic cell-derived IFN alpha in antiviral immunity / G. Szabo, A. Dolganiuc // Critical Reviews in Immunology. – 2008. – № 28. – P. 941–948.