

© Сафарова А.Ф.

УДК 615.177.627-07-089

**Сафарова А.Ф.**

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ  
ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ  
И ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК,  
ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН  
(обзор литературы)**

**Медицинский факультет университета «ДОГГУЗ ЭЙЛУЛ»,  
Турецкая Республика (г. Измир)**

**obzorstatya@gmail.com**

Данная работа является фрагментом кандидатской диссертации «Сравнительный анализ концентраций цитокинов сыворотки крови и фолликулярной жидкости в циклах вспомогательно-размножительной техники с применением гонадотропина пролонгированными агонистическим и антагонистическим протоколами».

Бесплодный брак является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. При этом способы решения проблемы бесплодия зависят от его типа, который определяется причинами его вызывающими.

Наиболее частой причиной бесплодия является полная или частичная непроходимость маточных труб, в результате перенесенных заболеваний органов малого таза. По частоте встречаемости данный тип стоит на первом месте и составляет 40-60% от общего числа существующих форм бесплодия [31]. Практически единственным способом восстановления репродуктивной функции в этой ситуации являются методы вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ) – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), подсадка эмбриона (ПЭ) и интрацитоплазматическая (внутриклеточная) инъекция сперматозоида (ИКСИ) [5]. Однако эффективность экстракорпорального оплодотворения зависит как от успеха имплантации, так и от обеспечения пролонгирования гестации, составляя в среднем 30-50% [1, 7, 26].

Главная задача программы ЭКО – это беременность и рождение здорового ребенка. Данная задача осуществляется множеством действий, из которых основным является получение большого числа [10, 20] зрелых жизнеспособных ооцитов для дальнейшего оплодотворения их *in vitro*. Для этого проводят стимуляцию суперовуляции, воздействуя на процесс фолликулогенеза большими дозами экзогенных гонадотропинов [17].

Процесс имплантации эмбриона зависит от адекватного действия женских половых гормонов. С одной стороны, уровень рецептора эстрадиола (РЭ) и рецептора прогестерона (РП) (РП/РЭ) в эндометрии перед подготовкой к имплантации влияет на эффективность переноса бластоцисты [2]. С другой сторо-

ны, ответная иммунная реакция организма матери на отцовские антигены эмбриона находится под контролем женских половых гормонов [8, 21]. Строго координированный гормональный контроль функций, как эндометрия, так и иммунокомпетентных клеток является абсолютно необходимым условием успешной имплантации.

Индукция децидуальной трансформации стромальных фибробластов эндометрия находится под контролем цитокинов. В течение преимплантационного периода в тканях эндометрия присутствует широкий спектр цитокинов и факторов роста. Они выделяются эпителиальными клетками, макрофагами и лимфоцитами. Хотя эндометрий человека имеет множество цитокинов, их роль в имплантации остается малоизученной [15]. Показано, что система ИЛ-1 состоит из двух цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ), являющихся агонистами, и двух рецепторов (ИЛ-1R типов I и II), а также рецептора антагониста ИЛ-1 (РА-ИЛ-1).

В эндометрии человека ИЛ-1 и ИЛ-1 $\beta$  обнаруживаются в макрофагах и эндометриальных клетках. Экспрессия ИЛ-1 $\beta$  активируется в среднюю лютеиновую фазу цикла [30].

Клетки покровного эпителия содержат ИЛ-1R типа I, плотность которых увеличивается в предимплантационный период. Показано, что эмбриональный ИЛ-1 и эндометриальный ИЛ-1R типа I вовлечены на ранних стадиях в эмбрио-материнский «диалог» [16, 34]. Система ИЛ-1 способствует экспрессии интерферонов  $\gamma$  в Т-лимфоцитах. Децидуальные натуральные киллеры взаимодействуют с трофобластом, вызывая образование лейкоингибирующего фактора (LIF), который индуцирует синтез желатиназы, принципиального фермента инвазии трофобласта [32].

ИЛ-15 – один из кандидатов на маркеры имплантационного окна, регулирует функции натуральных киллеров. Прогестерон стимулирует экспрессию ИЛ-15 в строме эндометрия. Оказалось, что провоспалительный цитокин ИЛ-1 $\beta$  значительно ингибирует прогестерон-зависимую экспрессию ИЛ-15 и стимулирует ИЛ-8 (провоспалительный цитокин) [27].

Миграция лейкоцитов в эндометрий осуществляется под контролем ИЛ-8. Активация антигена

CD40+приводит к увеличению экспрессии циклооксигеназы 2 (COX-2) и ИЛ-8 в фибробластах эндометрия. Лиганды для CD40+поступают из матки и тромбоцитов. В норме процесс контролируется прогестероном, который в высоких концентрациях предотвращает активацию CD40+[23]. ИЛ-6 стимулирует пролиферацию стромальных клеток в лютеиновую фазу [39].

ИЛ-8 – хемокин, стимулирующий нейтрофилы и Т-клетки. ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  стимулируют синтез ИЛ-8.

В литературе имеются сведения об изменении профиля цитокинов, экспрессируемых в натуральных киллерах периферической крови у пациенток с привычными абортми и нарушением имплантации. Пропорция ИФН $\gamma$ /ФНО $\alpha$  и ФНО $\alpha$ /гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор (КСФ) в клетках CDbright значительно выше у пациенток со спонтанными абортми по сравнению со здоровыми женщинами. В этих же клетках ИЛ-4/ИЛ-10 (менее 2%) значительно ниже в опытной группе [18].

Другой цитокин, хорошо изученный при бесплодии и имеющий доказанное значение – KSF-1 (колониин-стимулирующий фактор), первоначально был описан как фактор роста, индуцирующий пролиферацию и дифференциацию моноядерных фагоцитов.

Роль KSF-1 в имплантации была продемонстрирована в модельных экспериментах на мышах с остеопорозом [28]. Было предположено, что взаимодействие эмбрионального рецептора для KSF-1 и эндометриального белка KSF-1 облегчает инициальную стадию имплантации бластоциста [38].

Уровень KSF-1 увеличивается от пролиферативной к секреторной фазе цикла и достигает максимума в I триместре беременности. Главное место синтеза KSF-1 – маточный эпителий. KSF-1 также синтезируется цитотрофобластом [35]. Рецепторы KSF-1 присутствуют и на эндометриальных клетках и на клетках эмбриона.

В процессе имплантации активно задействованы стромальные клетки слизистой матки. Строма эндометрия состоит главным образом из 2 различных популяций клеток: фибробластов и лейкоцитов [9].

Во второй половине секреторной фазы цикла фибробласты под воздействием прогестерона трансформируются в децидуальные клетки, которые выглядят как большие клетки с темным очерченным ядром.

Гистамины, простагландины, лейкотриены, фактор роста плаценты (ФРП), прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), ИЛ-1 и ангиотензин-II также вовлечены в индукцию децидуальной трансформации стромальных фибробластов. Эти факторы секретируются иммунокомпетентными клетками. Количество клеток CD8+(Т-супрессоры) заметно увеличивается в период от 4-го до 7-го дня после пика ЛГ (ЛГ+4 ЛГ+7), в то время как количество макрофагов CD68+увеличивается от 10-го до 13-го дня после пика лютеинизирующего гормона (ЛГ+10 – ЛГ+13) [37].

Количество лимфоцитов в эндометрии с необычным фенотипом (CD56+CD38+CD2+) повышается после 7-го дня от пика ЛГ (ЛГ+7) в процессе имплантации [13]. Вариации числа и состава клеток белой крови могут сопровождать развитие разных вариантов бесплодия, что в свою очередь подчеркивает значение этих клеток в репродукции. Женщины, стра-

дающие необъяснимым бесплодием, имеют значительно меньшее число стромальных CD56+, CD68+, CD38+и CD8+в лютеиновую фазу цикла по сравнению с контрольной группой беременных, что отражает неадекватную материнскую иммуносупрессию и/или неблагоприятный ответ организма матери на внедрение трофобласта [24].

Т-клеточные иммунные механизмы так же принимают непосредственное участие в контроле имплантации и гестации в целом, в частности, речь идет о Т-хелперах (Т1-хелперы, Т2-хелперы) и секретируемых ими цитокинах. В организме эти клетки активируются по очереди. Считают, что реакции обусловленные клетками Т2-хелперами, способствуют сохранению беременности, в то время как реакции, обусловленные Т1-хелперами, несовместимы с беременностью.

Установлено, что Т1-хелперы вырабатывают цитокины: ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , $\beta$ . Эти цитокины способны оказывать абортное действие, вызывая апоптоз трофобласта [24].

Клетки Т2-хелперы обеспечивают гуморальный иммунитет и вырабатывают цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-13. Эта группа цитокинов способствует поддержанию иммунитета [36]. Тем не менее, участие иммунной системы в поддержке имплантации дальнейшей гестации требует контроля активности стероидными гормонами, через их рецепторный аппарат функции иммунокомпетентных клеток.

В случаях, если рецепторы половых стероидов недостаточно представлены в слизистой матки, нормальный уровень яичниковых гормонов не может обеспечить необходимых условий для развития плодного яйца, что приводит к прерыванию беременности после имплантации [6].

Таким образом, ключевыми гормонами в регуляции имплантации являются: гонадотропины, стероидные гормоны, а также паракринные агенты, ПИБФ, интегрины, цитокины, ингибины, активины, которые в свою очередь находятся под контролем женских половых стероидов. Основным гормоном пролонгации гестации является прогестерон.

Вопрос взаимосвязи иммунологических факторов и беременности остается актуальным для выяснения причин неуспеха ЭКО [11, 19].

Женские половые стероидные гормоны участвуют в нормализации иммунного ответа на всех стадиях беременности. Под влиянием прогестерона активируются лимфоциты и начинают вырабатывать белок – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который оказывает антиабортное действие и способствует сохранению беременности [4, 19, 20]. Этот фактор вырабатывается CD56+-клетками, находящимися на фетоплацентарной поверхности мембраны.

Влияние ПИБФ отражается как на клеточных, так и на гуморальных иммунных механизмах. ПИБФ на клеточном уровне оказывает влияние на синтез цитокинов Т-хелперами [33].

In vivo аллоантигенная и митогенная стимуляция вызывает увеличение уровня рецепторов прогестерона в лимфоцитах. Считается, что увеличение числа рецепторов прогестерона в этих клетках при беременности может быть связано с присутствием

зародыша, который выступает в роли аллоантигенного стимулятора [29].

При нормально протекающей беременности происходит сдвиг в сторону увеличения T2-хелперов и продукции ими цитокинов при одновременном снижении T1-хелперов. Этот механизм способствует сохранению беременности.

В присутствии ПИБФ в активированных T2-хелперах вырабатывается в 8 раз больше цитокина (ИЛ-2), чем в его отсутствие. Увеличение продукции цитокинов T2-хелперами влечет за собой повышение выработки иммуноглобулинов. При введении ПИБФ животным было отмечено появление новой подгруппы иммуноглобулинов – асимметричных антител.

Эти антитела способны связываться с антигенами, конкурировать с антителами той же специфичности и выступать в качестве «блокирующих» антител [10]. ПИБФ появляется в крови женщин с ранних сроков беременности, его концентрация нарастает, достигая максимума к 40 неделям беременности. Содержание ПИБФ резко падает после родов. При невынашивании беременности и вне беременности определяют низкие уровни ПИБФ в крови.

Прогестерон – мощный ингибитор синтеза LIF [4], а эстрадиол – его стимулятор. Эстроген в плазме крови отражает уровень фолликулярного ИЛ-1β и коррелирует с эффективностью трансфера эмбриона в программе ЭКО [25].

Мифепристон (антигестаген) повышает продукцию провоспалительных агентов – ИЛ-8, моноцит – хемотаксического пептида (MCP-1), циклооксигеназы-2 [3, 22].

Эстрогены стимулируют миграцию лейкоцитов в эндометрий, в основном за счет натуральных киллеров и макрофагов. Количество Т-клеток в эндометрии не зависит от уровня эстрадиола. При этом не меняется экспрессия хемокинов M-CSF и MCP-1, и уменьшается – ИЛ-8 в железах [12].

Таким образом, становится очевидным, что строго координированный гормональный контроль функции как эндометрия, так и иммунокомпетентных клеток является абсолютно необходимым условием успешной имплантации. При этом представленные в литературе данные весьма противоречивы и носят преимущественно качественный характер. Следовательно, изучение особенностей иммунного статуса, особенно, цитокинового профиля крови, фолликулярной жидкости, др. биосред организма женщин, необходимо для выяснения тонких механизмов контроля имплантации и ее нарушений при разных вариантах женского бесплодия.

Такое исследование позволит выявить дополнительные предикторы эффективности программы ЭКО, в то время как поиск способа персонализации гестагенной поддержки первого триместра, поможет снизить риск самопроизвольных выкидышей и сохранить долгожданную беременность.

### Литература

1. Аржанова О.Н. Вынашивание беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / О.Н. Аржанова, Н.В. Жаворонкова, Ю.М. Пайкачева // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины: Матер. XXV научн. сессии НИИ акуш. и гинекол. – СПб., 1996–1997. – С. 17–19.
2. Добротворцева О.А. Морфологические исследования эндометрия при различных формах бесплодия / О.А. Добротворцева // Акушерство и гинекология. – М., 1987. – № 11. – С. 9-25.
3. Карева Е. Н. Рецепторы прогестерона и эстрадиола в мононуклеарной фракции клеток периферической крови у пациенток позднего репродуктивного возраста с миомой матки / Е. Н. Карева // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, № 4. – С. 14-20.
4. Карева Е. Н. Механизмы действия прогестерона / Е.Н. Карева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2003. – № 2. – С. 3-10.
5. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России / В.И. Кулаков // Consilium medicum. – 2007. – № 2. – С. 26.
6. Побединский Н.М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Н.М. Побединский, О.И. Балтуцкая, А.И. Омеляненко // Акушерство и гинекология. – М., 2000. – № 3. – С. 5–7.
7. РАРЧ. Регистр центров ВРТ. Отчет за 2009 год // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6.
8. Розен В.Б. Основы эндокринологии. / В.Б. Розен. – М. : Медицина, 1994. – 384 с.
9. Савельева Г.М. Акушерство / Г.М. Савельева. – М. : Гэотар Медиа, 2010. – 656 с.
10. Светлаков А.В. Вероятность наступления имплантации у женщин с разными формами бесплодия при лечении методом ЭКО / А.В. Светлаков, М.В. Яманова, А.Б. Салмина, О.А. Серебренникова // Проблемы репродукции. – 2002. – № 3. – С. 61-66.
11. Серова О.Ф. Гормональные препараты в программе прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности / О.Ф. Серова // Consilium Medicum (экстра выпуск). – 2000. – С. 11-12.
12. Ace C. I. Differential gene regulation by estrogen and progesterone in the primate endometrium / C.I. Ace, W.C. Okulicz // Molecular and Cellular Endocrinology. – 1995 – Vol. 115 – P. 95-103.
13. Conneely O.M. Reproductive functions of the progesterone receptor isoforms: lessons from knock-out mice / O.M. Conneely, B. Mulac-Jericevic, F. DeMyo // Mol. Cell. Endocrinol. – 2001. – Vol. 179 (1-2). – P. 97-103.
14. Cutolo M. Sex Hormone Modulation of Cell Growth and Apoptosis of the Human Monocytic/Macrophage / M.Cutolo, S.Capellino, P.Montagna [et al.] // Cell Line Arthritis Res. Ther. – 2005. – Vol. 7 (5). – P. 1124-1132.
15. Dosiou C. Expression of membrane progesterone receptors on human T-lymphocytes and Jurkat cells and activation of G-proteins by progesterone / C. Dosiou, A.E. Hamilton, Y. [et al.] // J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 196. – P. 67–77.
16. El-Zibdeh M.J. Interferons in dermatology: Present-Day Standard / M.J. El-Zibdeh [et al.] // Fertil. Steril. – 1998. – Vol. 70. – P. 77-78.
17. Freour T. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve / T. Freour, D. Masson, S. Mirallie [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2008. – Vol. 16 (1). – P. 96-102.

18. Fukui A. Intracellular cytokine expression of peripheral blood natural killer cell subsets in women with recurrent spontaneous abortions and implantation failures / A. Fukui, J. Kwak-Kim, E. Ntrivalas [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2007 – P. 427-431.
19. Genazzani A.R. Solvey Farmaceutical Sympos / A.R. Genazzani // *Synergy Med. Education*. – 2002 – P. 11-13.
20. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses / A. Gougeon // *Endocrine Reviews* – 1996. – Vol. 17. – P.121-155.
21. Groome N. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle / N. Groome, P. Illingworth, M. O'Brien [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996 – Vol. 81. – P. 1401-1405.
22. Hilary O. D. Antiprogestins as a model for progesterone withdrawal / O. D. Hilary, W. K. Rodney // *Steroids*. – 2003. – Vol. 68. – P. 1061-1068.
23. Kelly R.W. Inflammatory mediators and endometrial function—focus on the perivascular cell / R.W. Kelly, A.E. King // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2002. – Vol. 57. – P. 81-93.
24. Klentzeris L.D. A positive correlation between expression of b1 integrin cell adhesion molecules and fertilizing ability of human spermatozoa in vitro / L.D. Klentzeris, S. Fishel, H. McDermott // *Mol. Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10. – P. 728-733.
25. Levy D. Exogenous LH: let's design the future / D. Levy, J. Navarro, G. Schattman [et al.] // *Human Reproduction*. – 2000. – Vol. 15. – P. 2258- 2265.
26. Mouzon J. The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE / J. Mouzon, V. Goossens, S. Bhattacharya [et al.] // *Human Reproduction*. – 2010. – <http://www.eshre.eu/~media/emagic%20files/Data%20collection/EIM/2006>
27. O'Malley B.W. An alternative ligand-dependent pathway for activation of steroid receptors / B.W. O'Malley, W.T. Schrader, S. Mani [et al.] // *Recent Progress in Hormone Research*. – 1995. – Vol. 50. – P. 333-347.
28. Prapapanich V. Molecular cloning of human p48 – a transient component of progesterone receptor complexes and an Hsp 70-binding protein / V. Prapapanich, S. Chen, S.C. Nair [et al.] // *Molecular Endocrinology*. – 1996. – Vol. 10. – P. 420-431.
29. Radhupathy R. Functions of embryonic interferons and of the main serum proteins specific for pregnancy / R. Radhupathy // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15 – P. 713- 718.
30. Simon C. Interleukin-1 type I receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in human endometrium throughout the menstrual cycle / C. Simon, G.N. Piquette, A. Frances [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1993. – Vol. 59. – P. 791-796.
31. Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility / L. Speroff, A. F. Marc. – 7-th edition, Lippincott Williams & Wilkins – 2005. – 1488 p.
32. Sunder S. Endocrinology of the peri-implantation period / S. Sunder, E.A. Lenton // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2000. – Vol. 14. – P. 789-800.
33. Szekeres-Bartho J, Polgar B. PIBF: The Double Edged Sword. Pregnancy and Tumor / J. Szekeres-Bartho, B. Polgar // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 64. – P. 77-86.
34. Tabibzadeh S. Patterns of expression of integrin molecules in human endometrium throughout the menstrual cycle / S. Tabibzadeh // *Hum. Reprod.* – 1992. – Vol. 7. – P. 876-888.
35. Tartakovsky B. Colony stimulation factor-1 blocks early pregnancy in mice / B. Tartakovsky, O. Goldstein, N. Broshi // *Biol. Reprod.* – 1991. – Vol. 44. – P. 906-912.
36. Tavaniotou A. Endometrial integrin expression in the early luteal phase in natural and stimulated cycles for in vitro fertilization / A. Tavaniotou, C. Bourgain, C. Albano [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2003. – Vol. 108. – P. 67-71.
37. Thum M.Y. Enumerations of peripheral blood natural killer (CD56+ NK) cells, B cells and T cells have no predictive value in IVF treatment outcome / M.Y. Thum, S. Bhaskaran, A.S. Bansal [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1272-1276.
38. Quenby S. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage / S. Quenby, C. Kalumbi, M. Bates [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84. – P. 980-984.
39. Yoshioka H. Menstrual cycle-specific inhibition of the proliferation of endometrial stromal cells by interleukin 6 and its soluble receptor / H. Yoshioka, T. Harada // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1999. – Vol. 180. – P. 1088-1094.

УДК 615.177.627-07-089

### **МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМОДІЇ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ І ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН, ЇХ ВПЛИВ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК** **Сафарова А.Ф.**

**Резюме.** Поліпшення результатів екстракорпорального запліднення у безплідних жінок відноситься до однієї з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства, особливо в розвинених країнах, де значне зниження народжуваності має істотний вплив на їх демографічні показники. В огляді представлені літературні дані різних авторів з питань вивчення механізмів взаємодії жіночих статевих гормонів і імунологічних чинників, їх впливу на настання та переривання вагітності при ЕКО безплідних жінок. Констатовано що строго координований гормональний контроль функцій як ендометрія, так і імунокомпетентних клітин є абсолютно необхідною умовою успішної імплантації ембріона.

**Ключові слова:** жіночі статеві гормони, імунокомпетентні клітини, цитокіни, екстракорпоральне запліднення.

УДК 615.177.627-07-089

### **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК, ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН** **Сафарова А.Ф.**

**Резюме.** Улучшение результатов экстракорпорального оплодотворения у бесплодных женщин относится к одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства, особенно в развитых странах, где значи-

тельное снижение рождаемости оказывает существенное влияние на их демографические показатели. В обзоре представлены литературные данные различных авторов по вопросам изучения механизмов взаимодействия женских половых гормонов и иммунологических факторов, их влияния на наступление и прерывание беременности при ЭКО бесплодных женщин. Констатировано что строго координированный гормональный контроль функций как эндометрия, так и иммунокомпетентных клеток является абсолютно необходимым условием успешной имплантации эмбриона.

**Ключевые слова:** женские половые гормоны, иммунокомпетентные клетки, цитокины, экстракорпоральное оплодотворение.

UDC 615.177.627-07-089

### **Molecular Mechanisms of Interaction between Female Sex Hormones and Immune Cells, their Influence on the Efficiency of in vitro Fertilization of Infertile Women**

**Safarova A.F.**

**Abstract.** Infertile marriage is one of the most actual problems of modern medicine. The most common cause of infertility is the complete or partial obstruction of the fallopian tubes, resulting in diseases of the pelvic organs, accounting for 40-60% of the total number of existing forms of infertility. Practically the only way to restore reproductive function in this situation are the methods of assisted reproductive technology – in vitro fertilization (IVF), donor embryos, and intracytoplasmic sperm injection. However, the effectiveness of IVF depends on the success of implantation and ensure the prolongation of gestation, averaging 30-50%.

The process of implantation of the embryo depends on adequate actions of female sex hormones. On the one hand, the level of estradiol receptor and progesterone receptor in the endometrium before preparation for implantation affects the efficiency of blastocyst transfer. On the other hand, the response of the immune reaction of the mother to the paternal antigens of the embryo is under the control of female sex hormones. Induction of decidual transformation of stromal fibroblasts of the endometrium is under the control of cytokines. During the preimplantation period in the tissues of the endometrium there is a wide range of cytokines and growth factors. They are secreted by epithelial cells, macrophages and lymphocytes.

The literature contains information about changes to the profile of cytokines expressed in natural killer cells peripheral blood in patients with recurrent abortions and impaired implantation. The proportion of IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$  and TNF- $\alpha$ /granulocyte-macrophage colony stimulating factor (CSF) in cells CD $^{bright}$  significantly higher in patients with spontaneous abortion compared with healthy women. In these cells IL-4/IL-10 (less than 2%) is significantly lower in the experimental group.

Histamines, prostaglandins, leukotrienes, growth factor placenta (FER), progesterone-induced blocking factor (PIBF), IL-1 and angiotensin-II is also involved in the induction of decidual transformation of stromal fibroblasts. Women with unexplained infertility have significantly fewer stromal CD56 $^{+}$ , CD68 $^{+}$ , CD38 $^{+}$  and CD8 $^{+}$  in the luteal phase of the cycle compared with the control group of pregnant women, reflecting inadequate maternal immunosuppression and/or adverse response of the mother's body on the implementation of the trophoblast. Female sex steroid hormones are involved in the normalization of the immune response at all stages of pregnancy. Under the influence of progesterone activates the lymphocytes and begin to develop a protein – progesterone-induced-blocking factor (PIBF), which provides antiabortion effect and contributes to the continuation of the pregnancy. This factor is generated CD56 $^{+}$  cells present in placental membrane surface.

Thus, it becomes apparent that strictly coordinated hormonal control of functions such as endometrial and immune cells is an absolute prerequisite for successful implantation. Therefore, the study of the peculiarities of the immune status of organism of women, it is necessary to clarify the subtle mechanisms of control of implantation, its disorders and different types of female infertility, will help to reduce the risk of spontaneous abortions and save the long-awaited pregnancy.

**Keywords:** female sex hormones, immune cells, cytokines, in vitro fertilization.

*Рецензент – проф. Громова А.М.*

*Стаття надійшла 09.06.2015 р.*