

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-6

# Иммунологические аспекты бесплодия при хроническом эндометрите

Н.В. Колесникова, Е.Ф. Филиппов

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

В течение последних десятилетий хронический эндометрит (ХЭ) привлекает внимание ученых и специалистов по лечению бесплодия из-за его потенциальной связи с репродуктивными проблемами. Патогенез ХЭ традиционно связывают с нарушением комменсальной микрофлоры эндометрия и с патогенной микрофлорой, проникающей в матку восходящим путем через цервикальный канал. Необходимым условием сохранения репродуктивного здоровья женщины является баланс взаимоотношений между микробиотой и локальным иммунитетом эндометрия, однако до настоящего времени не сформулирована единая концепция иммунопатогенеза бесплодия, ассоциированного с хроническим воспалением эндометрия, что не позволяет полностью решить репродуктивные проблемы, возникающие при данной патологии. Анализ данных современной научной литературы о связи ХЭ с бесплодием и репродуктивными потерями свидетельствует о необходимости расширения представлений о роли иммунных нарушений в патогенезе данного заболевания и о возможности оптимизации методов диагностики ХЭ с помощью показателей локального и системного иммунитета. В связи с этим целью настоящего обзора явилось обобщение данных современной мировой литературы о локальном иммунитете эндометрия в норме и при его хроническом воспалении, а также об иммунологических механизмах бесплодия, ассоциированного с ХЭ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эндометрий, локальный иммунитет, системный иммунитет, хронический эндометрит, бесплодие, репродуктивные потери.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Колесникова Н.В., Филиппов Е.Ф. Иммунологические аспекты бесплодия при хроническом эндометрите. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(3):155–162. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-6.

## Immunologic aspects of infertility in chronic endometritis

N.V. Kolesnikova, E.F. Filippov

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

## ABSTRACT

Over the past decades, chronic endometritis (CE) has been the focus of scientists and infertility specialists due to its potential association with reproductive disorders. The pathogenesis of CE is conventionally associated with the impairment of endometrial commensal microbiota and pathogenic microflora entering the uterus through the cervical canal. A necessary prerequisite for preserving female reproductive health is the balance between the microbiota and local immunity of the endometrium. To date, no unified concept of the immunopathogenesis of infertility associated with CE has been established, which precludes the ability to fully resolve reproductive disorders arising from this condition. An analysis of current published data on the association between CE and infertility and reproductive losses illustrates the necessity to expand the ideas about the role of immune disorders in the pathogenesis of CE and the possibility of optimizing diagnostic tools for CE using local and systemic immunity indicators. In light of the aforementioned considerations, the aim of this paper is to provide a comprehensive review of recent published data on the local immunity of the endometrium in both healthy and chronically inflamed states, as well as to elucidate the immunological mechanisms underlying infertility associated with CE.

**KEYWORDS:** endometrium, local immunity, systemic immunity, chronic endometritis, infertility, reproductive losses.

**FOR CITATION:** Kolesnikova N.V., Filippov E.F. Immunologic aspects of infertility in chronic endometritis. Russian Medical Inquiry. 2024;8(3):155–162 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-6.

## ВВЕДЕНИЕ

Эндометрий представляет собой специализированную совокупность клеток, подвергающихся циклической трансформации в течение овариально-менструального цикла (ОМЦ) под воздействием половых стероидных гормонов — эстрадиола и прогестерона [1]. Хронический эндометрит (ХЭ) характеризуется поверхностными очаговыми изменениями эндометрия с нарушением созревания эпителиальных и стромальных клеток и повышенной инфильтрацией эндометрия плазматическими клетками (ПК) [2]. О связи ХЭ с репродуктивными проблемами свидетельствует его наличие у 15% бесплодных женщин, прошедших циклы экс-

тракорпорального оплодотворения (ЭКО), у 42% пациенток с неудачами имплантации [3], а также у 57,8% женщин с тремя или более привычными невынашиваниями беременности в прошлом [4]. Систематизация и анализ данных современной научной литературы о связи ХЭ с infertility полностью демонстрируют необходимость оптимизации методов скрининга ХЭ перед проведением ЭКО с целью улучшения репродуктивных исходов [5].

Благодаря появлению методов секвенирования в настоящее время опровергнута ранее сформулированная гипотеза о «стерильной матке» и в патогенезе ХЭ доказана роль аномальной пролиферации условно-пато-

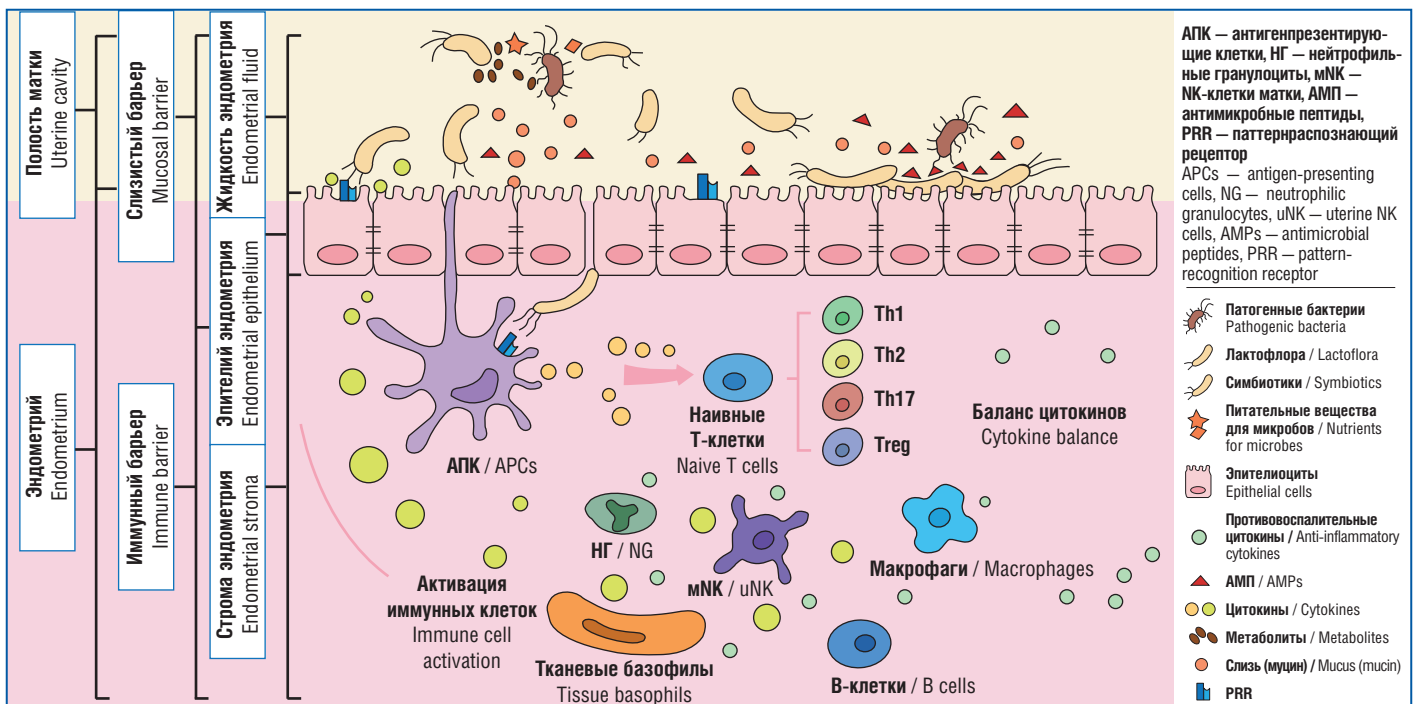
генных бактерий микробиоты эндометрия (*Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp.) [6], а также восходящих по цервикальному каналу инфекционных патогенов [7]. Об активном взаимодействии микробиоты эндометрия и факторов локального иммунитета свидетельствует то, что микробы-комменсалы не только защищают эндометрий от инфекции, конкурируя с патогенными бактериями, но и взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками эндометрия, способствуя их развитию, созреванию и функционированию; а иммунокомпетентные клетки не только обеспечивают иммунную защиту от генетически чужеродных клеток, но и усиливают барьерную функцию эндометрия, способствуя его ангиогенезу и репарации [8]. Между тем сегодня появляется все больше сведений о том, что дисбиоз эндометрия и инфекционные патогены являются лишь триггерами патогенеза ХЭ, тогда как первостепенная патогенетическая роль принадлежит нарушениям локального иммунитета эндометрия [9], что подтверждается наличием иммунного дисбаланса эндометрия в отсутствие инфекционных патогенов и признаков дисбиоза эндометрия у некоторых бесплодных пациенток с ХЭ [10]. Кроме того, о роли иммунопатогенеза в развитии хронического воспаления эндометрия свидетельствуют гистологически обнаруживаемые в биоптатах эндометрия ПК, признанные сегодня «золотым стандартом» диагностики ХЭ, а также выраженная инфильтрация эндометрия воспалительными клетками врожденного иммунитета, что зачастую снижает точность данного эталонного метода [11].

Вышеизложенное явилось основанием к поиску и систематизации результатов клинично-экспериментальных исследований особенностей локального иммунитета эндометрия в физиологических условиях (фазы ОМЦ, физиологическая беременность), а также его взаимосвязи с ХЭ и развитием infertility.

## ЛОКАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ ЭНДОМЕТРИЯ В НОРМЕ

Строго контролируемое воспаление эндометрия является ключевым механизмом физиологических процессов, связанных с репродукцией (менструация, овуляция, имплантация и беременность), что подтверждается физиологической инфильтрацией эндометрия нейтрофильными гранулоцитами (НГ) [12, 13]. Присутствие иммунокомпетентных клеток и гуморальных иммунных факторов в эндометрии необходимо для защиты от инфекционных патогенов при их проникновении в полость матки восходящим путем через цервикальный канал, а также для полноценной реализации процесса имплантации и развития эмбриона при физиологической беременности [14]. Кроме НГ в нормальной эндометрии присутствуют и другие виды клеток врожденного иммунитета — макрофаги (МФ), дендритные клетки (ДК), тучные клетки, естественные лимфоциты-киллеры эндометрия матки (mNK), а также некоторое количество Т- и В-лимфоцитов адаптивного иммунитета (см. рисунок).

Количество, тип и активация клеток локального иммунитета эндометрия во многом зависят от гормонального фона [16], а также от нормальной микрофлоры матки [17], взаимодействующей с клетками врожденного иммунитета через их Toll-подобные рецепторы (TLR) [18]. Так, преобладающие лактобактерии микробиоты эндометрия способны усиливать фагоцитарную функцию лейкоцитов и регулировать продукцию провоспалительных цитокинов иммунными клетками и их цитотоксичность [18, 19]. При этом нормальная микробиота обеспечивает прочность эпителиального барьера эндометрия, включающего внутриэпителиальные лимфоциты, а также антимикробные пептиды (АМП) и секреторный IgA в поверхностном слое слизи, что предотвращает прямой контакт патогенов с эпителием и оказывает бактерицидное действие на резидентные бактерии [20].



**Рисунок.** Локальный иммунитет эндометрия [15]

**Figure.** Local immunity of the endometrium [15]

Среди клеток врожденного иммунитета эндометрия наиболее многочисленны НГ, которые постепенно созревают в пролиферативной и секреторной фазах ОМЦ, обеспечивая иммунную защиту при распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) патогенных бактерий и паттернов тканевого повреждения (DAMPs), а также участвуют в ремоделировании эндометрия, децидуализации и имплантации трофобласта при физиологической беременности [21]. Максимальное увеличение в эндометрии числа НГ в поздней секреторной фазе ОМЦ обусловлено прогрессирующим повышением концентрации их основного хемокина — IL-8, который достигает максимума в менструальной фазе цикла [22]. При этом на фоне выраженного снижения уровней прогестерона и эстрадиола вследствие регрессии желтого тела эластаза нейтрофилов способствует повреждению и десквамации функционального слоя эндометрия, а при проникновении инфекционных патогенов через поврежденный эпителиальный барьер НГ обеспечивают противомикробную защиту, вовлекая в этот процесс МФ и совместно осуществляя фагоцитоз патогенов и продуцируя провоспалительные цитокины (IFN- $\gamma$ , IL-12 и TNF- $\alpha$ ) [23, 24].

Активность мононуклеарных фагоцитов (МНФ) в слизистой оболочке матки, достигающих 10% от общего числа лейкоцитов, также подчинена гормональным влияниям эстрадиола и прогестерона: эстрогены активируют МНФ через специфические рецепторы, а при отсутствии таковых к прогестерону стимуляция МНФ осуществляется через рецепторы к глюкокортикоидам [16, 25]. Продуцируемый активированными МФ IL-1 $\beta$  усиливает продукцию АМП ( $\beta$ -дефензины-2) эпителием эндометрия [26], а IFN- $\gamma$  и TGF- $\beta$  участвуют в локальном иммунитете матки и в процессе ее децидуализации при физиологической беременности [27].

Известно, что физиологические циклические изменения ДК эндометрия важны для локальных регуляторных механизмов, связанных с менструальной фазой ОМЦ и имплантацией, а их нарушения могут способствовать развитию инфертильности [28]. Как наиболее эффективные антипрезентирующие клетки барьерных тканей, ДК в эндометрии также находятся под влиянием эстрогенов, которые увеличивают их содержание в пролиферативной фазе ОМЦ [29], а в процессе децидуализации способствуют формированию их толерогенного фенотипа, отличающегося сниженной экспрессией костимулирующих молекул (CD83 и CD86) и повышенной экспрессией TLR3- и TLR4-рецепторов врожденного иммунитета [30, 31].

Роль тучных клеток в локальном иммунитете эндометрия связана с их высвобождаемыми протеазами — трипсином и химотрипсином, участвующими в активации воспаления, в то время как секретируемые продукты метаболизма арахидоновой кислоты, гистамин, гепарин, а также различные провоспалительные цитокины и факторы роста могут участвовать в патогенезе отека эндометрия при ХЭ [32].

Одну из популяций лимфоцитов в эндометрии составляют НК-клетки с повышенной экспрессией CXCR3-рецепторов к хемокину (CXCL10 и CXCL11), повышенный уровень которых в эндометрии является следствием стимулирующего влияния эстрадиола и прогестерона [33]. По современным представлениям НК-клетки являются разновидностью трех классов лимфоцитов врожденного иммунитета (innate lymphocyte cells, ILC): к первому классу относят ILC1

и НК-клетки, ко второму — ILC2, а к третьему — ILC3 и клетки-индукторы лимфоидной ткани (LTI) [34]. При этом в лютеиновой фазе ОМЦ популяция ILC1 в эндометрии отсутствует, содержание ILC2 незначительно снижено, тогда как ILC3 обнаруживаются в достаточно большом количестве [35]. Между тем повышенное содержание отдельных популяций ILC и изменения их секреторного профиля, зависящие от микроокружения, свидетельствуют об их значимой патогенетической роли в развитии осложнений беременности [36].

В пролиферативной фазе ОМЦ у здоровых женщин репродуктивного возраста CD56-позитивные мНК составляют лишь 2% от всех лейкоцитов эндометрия, во время поздней секреторной фазы ОМЦ их число возрастает до 17%, тогда как в конце I триместра физиологической беременности эта популяция доминирует среди лейкоцитов эндометрия, составляя более 70%. Однако особенностью мНК при физиологической беременности является снижение их цитотоксической активности до полного подавления начиная с ранней стадии физиологической беременности, что создает благоприятную среду для имплантации [37]. Кроме того, вырабатывая ряд цитокинов (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10, TGF- $\beta$ 1), мНК регулируют инвазию трофобластов и участвуют в ремоделировании сосудов матки при гестационном процессе [38].

Несмотря на относительную редуцированность лимфоцитов адаптивного иммунитета в эндометрии, они выполняют важные функции и имеют своеобразный субпопуляционный состав. Так, если среди Т-лимфоцитов периферической крови в норме превалирует популяция CD4<sup>+</sup>Т-клеток-хелперов, то среди CD3<sup>+</sup>Т-клеток эндометрия популяция Т-хелперов составляет лишь 33%, а преобладают цитотоксические CD8<sup>+</sup>Т-клетки (66%), которые у небеременных женщин репродуктивного возраста в норме поддерживают активность цитолиза на пролиферативной стадии ОМЦ, а на ранних сроках гестации цитотоксическая активность CD8<sup>+</sup>Т-киллеров снижается для поддержания иммунной толерантности к фетальным антигенам, но сохраняется их способность вызывать иммунный ответ на инфекционные патогены [39].

Несмотря на низкое содержание Т-хелперов в эндометрии, их субпопуляционный состав весьма разнообразен: Th1 составляют 5–30%, Th2 — 5%, Treg — 5% и Th17 — 2% [40]. При этом Th2-цитокины участвуют в индукции иммунологической толерантности во время беременности, тогда как провоспалительный TNF- $\alpha$ , секретируемый наиболее многочисленными Th1, может усиливать воспаление с нарушением имплантации эмбриона, а патологическое увеличение соотношения Th1 и Th2 может привести к нарушению секреции эстрогенов и прогестерона с последующим функциональным нарушением рецептивности эндометрия [41].

Между тем регуляторные CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Т-хелперы с иммуносупрессивной активностью (Treg), эффективно подавляя синтез IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  Th1-клетками, а также ограничивая цитотоксическую активность Т- и НК-клеток, поддерживают необходимую иммунную толерантность при физиологической беременности [42], чем объясняется их повышенное содержание в эндометрии при неосложненном гестационном процессе [43]. Представляют интерес данные и о том, что наиболее высокий уровень Treg в периферической крови наблюдается в поздней фолликулярной фазе ОМЦ, т. е. на пике продукции эстро-

генов [44], тогда как в эндометрии их максимальное содержание имеет место в лютеиновую фазу, совпадая с пиком продукции прогестерона [45].

T-хелперы 17-го типа (Th17) представляют собой субпопуляцию провоспалительных T-хелперных клеток, участвующих в индукции иммунного ответа, направленного против внеклеточных микробов, однако известно, что их повышенное содержание и чрезмерная активность в матке препятствуют формированию иммунной толерантности во время беременности [46]. Таким образом, двойственная роль Th17 в эндометрии при беременности заключается в том, что в период до имплантации эмбриона их деятельность направлена на его защиту от инфекционных патогенов путем создания неблагоприятной среды для микробов внутри содержимого маточной трубы и полости матки, тогда как активированные Th17, проявляя агрессивность в отношении трофобласта, играют негативную роль в процессе имплантации [47].

Что касается В-лимфоцитов, то в норме эти клетки в эндометрии встречаются в ограниченном количестве (менее 1%), но в результате их пролиферации и дифференцировки образуются ПК, обеспечивающие локальный гуморальный иммунный ответ на патогены [48].

Таким образом, иммунная система эндометрия, адаптированная к фазам ОМЦ, уникальна по сравнению с локальным иммунитетом других барьерных тканей, однако проникновение патогенных бактерий в эндометрий существенно ослабляет барьерную функцию слизистой оболочки матки, вызывает нарушение иммунного реагирования на местном уровне, тем самым способствуя патологическим воспалительным изменениям в эндометрии.

## Локальный иммунитет при хроническом воспалении эндометрия

В отличие от физиологического иммунного воспаления эндометрия, связанного с ОМЦ, в условиях нарушения имплантации при маточной форме бесплодия наблюдается избыточное воспаление (фенотип ХЭ) и аутоиммунное воспаление (пролиферативный фенотип) [49]. ХЭ представляет собой инфекционно-воспалительный процесс, сопровождающийся нарушением структуры и функции эндометрия и приводящий к инфертильности, невынашиванию беременности и неудачным попыткам ЭКО [50]. При этом декомпенсация регуляторных механизмов иммунного гомеостаза, поддерживающая персистенцию локального инфекционного процесса, является следствием длительной стимуляции иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным возбудителем [51].

Наряду с тем, что при ХЭ общее число Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и Т-киллеров (CD8<sup>+</sup>), а также соотношение CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> не отличаются от этих показателей у здоровых женщин, увеличение числа моноцитов/макрофагов (CD14<sup>+</sup>), mNK (CD56<sup>+</sup>) и активированных Т-клеток, экспрессирующих маркеры апоптоза (CD95) в пролиферативной фазе ОМЦ, является прогностически неблагоприятным фактором для имплантации и нормального развития трофобласта при гестационном процессе [14, 51].

Известно, что развитие ХЭ сопровождается патологической инфильтрацией эндометрия ПК, образующимися из В-клеток после проникновения патогенных бактерий в эндометрий и под влиянием хемокинов CXCL13, CXCL1 [2]. Выявленная связь между ХЭ и усилением экс-

прессии CXCL13 и CXCL1 в эндометрии позволяет предположить патогенетическую роль данных хемокинов при ХЭ, заключающуюся в избирательном рекрутировании в эндометрий циркулирующих В-лимфоцитов, играющих ключевую роль в поддержании хронического воспаления [50]. В этой связи CD20<sup>+</sup>В-лимфоциты в эндометрии являются высокочувствительным и высокоспецифичным информативным биомаркером ХЭ, иммуногистохимическое определение которого повышает вероятность выявления ХЭ на ранней клинической стадии, а их количественная оценка используется для диагностики и контроля эффективности лечения заболевания. При этом пороговым диагностическим уровнем CD20<sup>+</sup>В-лимфоцитов в эндометрии является в 5 раз большее их количество (5 кл/5 мм<sup>2</sup>), чем в норме, а также обнаружение в эндометрии 1 кл/5 мм<sup>2</sup> ПК, несущих специфический рецептор CD138 [52].

Наряду с этим при ХЭ усиливается продукция плазматическими IgM, IgA1, IgA2, IgG1 и IgG2 [53], что может привести к ослаблению локального иммунитета (ввиду его функциональной перегруженности), аутоиммунному повреждению эндометрия со снижением его рецептивности и, как следствие, к нарушению процессов плацентации, инвазии и формирования хориона как важной причине репродуктивных потерь и бесплодия [54, 55]. Кроме того, известно, что цитокины, продуцируемые В-клетками (IL-6, IL-10, GM-CSF, IL-17), способствуют персистенции хронических воспалительных заболеваний эндометрия [56].

Поскольку одним из наиболее важных условий физиологической беременности является баланс Th17 и Treg [57], то отмечаемое при ХЭ нарушение функции Treg (снижение синтеза TGF- $\beta$  и IL-10) сопровождается воспалением эндометрия, его фиброзом и неудачами имплантации эмбрионов [58].

Наряду с этим при ХЭ снижена продукция IL-11, способствующего индуцированной прогестероном децидуализации стромальных клеток эндометрия [59], продукция SCL-хемокинов, привлекающих из плазмы NK-клетки, продуцирующие фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), необходимый для ремоделирования спиральных артерий матки и поддерживающий имплантацию трофобласта [60].

Поскольку дисбаланс цитокинов является самостоятельным фактором, способствующим нарушениям плацентации, инвазии и формирования хориона [54], важно отметить, что при ХЭ наблюдается сдвиг баланса противовоспалительных цитокинов Treg (IL-10 и TGF- $\beta$ 1) в сторону провоспалительных цитокинов Th17 (IL-17) [58], а также локальное высвобождение провоспалительных медиаторов (NO, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 и TNF- $\alpha$ ), факторов роста и хемокинов, что формирует в эндометрии особую воспалительную микросреду, располагающую даже к онкогенезу [61]. О роли гиперпродукции провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в развитии бесплодия при ХЭ свидетельствуют также данные об их способности усиливать образование активной протромбиназы, приводящей к тромбозам, обуславливающим прерывание беременности на ее начальном этапе, и к первичной плацентарной недостаточности [62].

Важную роль в повреждении клеток эндометрия при ХЭ играют активированные фагоцитирующие клетки врожденного иммунитета (НГ и МНФ): секретируемые ими при фагоцитозе провоспалительные цитокины запускают процесс перекисного окисления липидов [63, 64], а белки гранул, ядра и цитоплазмы в составе модифицированного хрома-

тина при чрезмерном нетозе повреждают клетки эндометрия и усиливают воспалительный процесс [65].

Особая роль в патогенезе ХЭ принадлежит TLR-4-рецепторам как сигнальным трансдукторам врожденного иммунного ответа на патогены, поскольку TLR4-зависимая активация внутриклеточного NF- $\kappa$ B-пути активации способствует изменениям воспалительного характера [66]. В этой связи резкое увеличение экспрессии TLR4 на клетках эндометрия и уровня внутриклеточной мРНК TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  пропорционально прогрессированию ХЭ позволяет считать перспективными данные показатели как для диагностики, так и для контроля эффективности лечения ХЭ [67].

Известно, что характер изменения иммунореактивности эндометрия зависит от морфологического типа ХЭ. Так, при гиперпластическом типе ХЭ наблюдается наиболее выраженная иммунодепрессия, которая характеризуется микробной персистенцией, лимфо- и моноцитопенией и подавлением бактерицидной активности фагоцитов; при гипопластическом варианте ХЭ снижение IgM- и IgA-антителогенеза, цитотоксичности мNK и микробицидной функции НГ сочетается с проапоптотической активностью иммунных клеток; при смешанном типе ХЭ наблюдаются гиперреактивность фагоцитарной и микробицидной активности лейкоцитов, повышенный IgM-антителогенез и увеличение числа CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов [68]. В этой связи интерес представляет недавно предложенный дифференцированный подход к диагностике ХЭ на основе комбинации провоспалительных маркеров локального иммунитета эндометрия с морфологически-

ми и рецептивными критериями [69]. Для верификации ХЭ авторами использованы в качестве провоспалительных маркеров CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD138<sup>+</sup> (плазмоциты) в биоптатах эндометрия, и по совокупности данных комплексного морфологического исследования эндометрия у пациенток с ХЭ выделены 3 варианта прогноза реализации репродуктивного потенциала (А, В, С) (см. таблицу). Предлагаемый авторами диагностический подход позволяет верифицировать нарушения морфофункционального состояния эндометрия, его влияния на рецепторы к стероидным гормонам, локальный иммунный профиль, ангио- и фиброгенез, что поможет подобрать патогенетически обоснованную терапию, нацеленную на реабилитацию репродуктивной функции пациенток с хроническим воспалением эндометрия [69].

Наряду со сведениями об особенностях локального иммунитета эндометрия при ХЭ современные исследования показывают диагностическую значимость состояния системного иммунитета при бесплодии, ассоциированном с ХЭ. В частности, в периферической крови при ХЭ имеет место увеличение количества CD20<sup>+</sup>B-лимфоцитов, CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов и CD138<sup>+</sup>ПК наряду со снижением содержания CD3<sup>+</sup>T-лимфоцитов, сывороточной концентрации IgM, IgA, IgG и показателей фагоцитарной и микробицидной функции НГ [70].

Обращает на себя внимание также повышенная экспрессия рецепторов к IL-7 (CD127) на CD56<sup>bright</sup>-NK-клетках периферической крови более чем в 20 раз по сравнению с NK-клетками эндометрия [71].

**Таблица.** Риск бесплодия при различных вариантах ХЭ [69]

**Table.** Infertility risk in different types of chronic endometritis [69]

Вариант ХЭ Type of CE	Морфология эндометрия Morphology of endometrium	Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в железах Expression of estrogen and progesterone receptors in the glands	Локальный иммунитет Local immunity	Риск бесплодия Risk of infertility
<b>Вариант А.</b> Слабовыраженный ХЭ Type A. Mild CE	<b>Соответствие фазе ОМЦ.</b> Мононуклеарная инфильтрация стромы Consistent with the phase of OMC. Mononuclear infiltration of the stroma	<b>Соответствие морфологии</b> Corresponds to morphology	<b>Увеличение количества CD8-, CD20-, CD4-, CD138-клеток в 2-3 раза</b> Increase in the count of CD8-, CD20-, CD4-, CD138-cells by 2-3 times	<b>Минимальный</b> Minimal
<b>Вариант В.</b> Умеренно выраженный и/или выраженный ХЭ Type B. Moderate CE	<b>Соответствие фазе ОМЦ, или изменения в пределах одной фазы.</b> Мононуклеарная инфильтрация с крупноочаговыми скоплениями и/или фолликулоподобными инфильтратами. <b>Фибропластические изменения и/или очаговый фиброз стромы</b> Consistent with the phase of OMC, or changes within the same phase. Mononuclear infiltration with large focal clusters and/or follicle-like infiltrates. Fibroplastic changes and/or focal stromal fibrosis	<b>Соответствие морфологии.</b> <b>В стромальном компоненте эндометрия экспрессия снижена</b> Consistent with morphology. Expression in the stromal component of the endometrium is reduced	<b>Увеличение количества CD8-, CD20-, CD4-, CD138-клеток в 3-4 раза</b> Increase in the count of CD8-, CD20-, CD4-, CD138-cells by 3-4 times	<b>Существенный</b> Significant
<b>Вариант С.</b> Выраженный ХЭ Type C. Severe CE	<b>Вариабельная гистологическая картина.</b> Мононуклеарная инфильтрация с крупноочаговыми скоплениями и/или фолликулоподобными инфильтратами. <b>Фиброз стромы и склероз сосудов</b> Variable histologic presentation. Mononuclear infiltration with large focal clusters and/or follicle-like infiltrates. Stromal fibrosis and vascular sclerosis	<b>В стромальном компоненте эндометрия экспрессия снижена</b> Expression is reduced in the stromal component of the endometrium	<b>Увеличение количества CD8-, CD20-, CD4-, CD138-клеток в 5 раз и более</b> Increase in the count of CD8-, CD20-, CD4-, CD138-cells by 5 or more times	<b>Высокий</b> High

Обобщая данные о роли локальных иммунных факторов в патогенезе ХЭ, можно заключить, что ХЭ может влиять на женскую фертильность с помощью разных механизмов — от триггерных эффектов измененной микробиоты до воспаления с его вторичными последствиями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспаление эндометрия является ключевой частью его физиологии, отличающейся тонко регулируемым балансом между про- и противовоспалительными механизмами и участвующей во всех репродуктивных процессах. Инфекционные патогены больше не рассматриваются как единственные агенты, вызывающие ХЭ, поскольку нарушение локального иммунитета любой этиологии может привести к ХЭ, ассоциированному с ослаблением противоинфекционного иммунитета и развитием инфертильности.

Целесообразны дальнейшие исследования локального и системного иммунитета при хроническом воспалении эндометрия (с учетом механизмов патологической активации и супрессии иммунитета), которые позволят значительно оптимизировать иммунодиагностику ХЭ с целью улучшения профилактики, диагностики и лечения заболевания и решения проблем инфертильности.

## Литература / References

- Paulson R.J. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril.* 2019;111(4):609–610. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.029.
- Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immun.* 2017;79(1):e12782. DOI: 10.1111/aji.12782.
- Romero R., Espinoza J., Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril.* 2004;82:799–804.
- Zolghadri J., Momtahan M., Aminian K. et al. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155:217–220.
- Локшин В.Н., Куценко И.И., Боровиков И.О. и др. Хронический эндометрит и инфертильность — исходы экстракорпорального оплодотворения (систематический обзор и метаанализ). *Кубанский научный медицинский вестник.* 2023;30(5):15–40. DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-5-15-40.
- Lokshin V.N., Kutsenko I.I., Borovikov I.O. et al. Chronic endometritis and infertility — outcomes of in vitro fertilization (systematic review and meta-analysis). *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2023;30(5):15–40 (in Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-5-15-40.
- Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R. et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Investig.* 2009;68:108–115.
- Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;24(5):69–74.
- Radzinsky V.E., Petrov Yu.A., Polina M.L. Chronic endometritis: modern aspects. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;24(5):69–74 (in Russ.).
- Agostinis C., Mangogna A., Bossi F. et al. Uterine immunity and microbiota: A shifting paradigm. *Front Immunol.* 2019;10:2387. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02387.
- Buzzacchini G., Vitagliano A., Andrisani A. et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a systematic literature review. *Assist Reprod Genet.* 2020;37(12):2897–2911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8.
- Zeng S., Liu X., Liu D., Song W. Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis. *J Reprod Immunol.* 2022;152:103637.
- Liu Y., Phil M., Chen X. et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018;109:832–839.
- Chen L., Deng H., Cui H. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2018;9:7204–7218.
- Maybinand J., Critchley H. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Human Reprod Update.* 2015;21:748–761.
- Сухих Г.Т., Шуршалова А.В., Вересова В.Н. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с хроническим эндометритом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006;141(1):113–115.
- Sukhykh G.T., Shurshalina A.V., Veresova V.N. Immunomorphological features of the endometrium in women with chronic endometritis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;141(1):113–115 (in Russ.).
- Zhu N., Yang S., Liu O. et al. The "Iron Triangle" of regulation of uterine microecology: endometrial microbiota, immunity and endometrium. *Front Immunol.* 2022;13:928475. DOI: 10.3389/fimmu.2022.928475.
- Vallvé-Juanico J., Houshdaran S., Giudice L.C. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2019;25:564–591. DOI: 10.1093/humupd/dmz018.
- Al-Nasiry S., Ambrosino E., Schlaepfer M. et al. The interplay between reproductive tract microbiota and immunological system in human reproduction. *Front Immunol.* 2020;11:378. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00378.
- Li H., Zang Y., Wang C. et al. The interaction between microorganisms, metabolites, and immune system in the female genital tract microenvironment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:609488. DOI: 10.3389/fcimb.2020.609488.
- Azad M.A.K., Sarker M., Wan D. Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles. *BioMed Res Int.* 2018;23:8063647. DOI: 10.1155/2018/8063647.
- Molina N.M., Sola-Leyva A., Saez-Lara M.J. et al. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: Present or future? *Biomolecules.* 2020;10:593. DOI: 10.3390/biom10040593.
- Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:799–809. DOI: 10.1038/nri2653.
- Armstrong G., Maybin J., Murray A. et al. Endometrial apoptosis and neutrophil infiltration during menstruation exhibits spatial and temporal dynamics that are recapitulated in a mouse model. *Sci Rep.* 2017;7:17416. DOI: 10.1038/s41598-017-17565-x.
- Cousins F.L., Kirkwood P.M., Saunders P.T., Gibson D.A. Evidence for a dynamic role for mononuclear phagocytes during endometrial repair and remodeling. *Sci Rep.* 2016;6:36748. DOI: 10.1038/srep36748.
- Reis Machado J., da Silva M.V., Cavellani C.L. et al. Mucosal immunity in the female genital tract, HIV/AIDS. *BioMed Res Int.* 2014;2014:350195. DOI: 10.1155/2014/350195.
- Яманова М.В., Салмина А.Б. Эндокринное бесплодие: клеточная и молекулярная патология имплантации. М.: Медика; 2009.
- Yamanova M.V., Salmina A.B. Endocrine infertility: cellular and molecular pathology of implantation. М.: Медика; 2009 (in Russ.).
- Pioli P.A., Weaver L.K., Schaefer T.M. et al. Lipopolysaccharide-induced IL-1 beta production by human uterine macrophages up-regulates uterine epithelial cell expression of human beta-defensin 2. *J Immunol.* 2006;176:6647–6655. DOI: 10.4049/jimmunol.176.11.6647.
- Ni N., Li Q. TGFβ superfamily signaling and uterine decidualization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15:84. DOI: 10.1186/s12958-017-03030.
- Schulke L., Manconi F., Markham R., Fraser I.S. Endometrial dendritic cell populations during the normal menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2008;23:1574–1580. DOI: 10.1093/humrep/den030.
- Worbs T., Hammerschmidt S.I., Förster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:30–48. DOI: 10.1038/nri.2016.116.
- Gori S., Soczewski E., Fernández L. et al. Decidualization process induces maternal monocytes to tolerogenic IL-10-Producing dendritic cells (DC-10). *Front Immunol.* 2020;11:1571. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01571.
- Laganà A.S., Garzon S., Götte M. et al. The pathogenesis of endometriosis: Molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5615. DOI: 10.3390/ijms20225615.
- Menzies F.M., Shepherd M.C., Nibbs R.J., Nelson S.M. The role of mast cells and their mediators in reproduction, pregnancy and labour. *Hum Reprod Update.* 2011;17:383–396. DOI: 10.1093/humupd/dmq053.

33. Sentman C.L., Meadows S.K., Wira C.R., Eriksson M. Recruitment of uterine NK cells: induction of CXC chemokine ligands 10 and 11 in human endometrium by estradiol and progesterone. *J Immunol.* 2004;173(11):6760–6766. DOI: 10.4049/jimmunol.173.11.6760.
34. Spits H., Artis D., Colonna M. et al. Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(2):145–149.
35. Doisne J.M., Balmas E., Boulouvar S. et al. Composition, development, and function of uterine innate lymphoid cells. *J Immunol.* 2015;195(8):3937–3945. DOI: 10.4049/jimmunol.1500689.
36. Михайлова В.А. Лимфоциты врожденного иммунитета эндометрия и децидуальной оболочки. *Иммунология.* 2019;40(3):83–92. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-1.
- Mikhailova V.A. Lymphocytes of innate immunity of the endometrium and decidual membrane. *Immunology.* 2019;40(3):83–92 (in Russ.). DOI: 10.24411/0206-4952-2019-1.
37. Faas M.M., de Vos P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta.* 2017;56:44–52. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.03.001.
38. Soares M.J., Chakraborty D., Kubota K. et al. Adaptive mechanisms controlling uterine spiral artery remodeling during the establishment of pregnancy. *Int J Dev Biol.* 2014;58:247–259. DOI: 10.1387/ijdb.140083ms.
39. Van der Zwan A., Bi K., Norwitz E.R. et al. Mixed signature of activation and dysfunction allows human decidual CD8+ T cells to provide both tolerance and immunity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115:385–390. DOI: 10.1073/pnas.1713957115.
40. Tilburgs T., Claas F.H., Scherjon S.A. Elsevier trophoblast research award lecture: unique properties of decidual T cells and their role in immune regulation during human pregnancy. *Placenta.* 2010;31:82–86. DOI: 10.1016/j.placenta.
41. Lu X., Cui J., Cui L. et al. 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;10:214. DOI: 10.1186/s13287-019-1313-y.
42. Inada K., Shima T., Ito M., Ushijima A. Helios-Positive functional regulatory T cells are decreased in decidua of miscarriage cases with normal fetal chromosomal content. *J Reprod Immunol.* 2015;107:10–19. DOI: 10.1016/j.jri.2014.09.053.
43. Winger E.E., Reed J.L., Ashoush S. et al. Elevated preconception CD56+16+ and / or Th1:Th2 levels predict benefit from IVIG therapy in subfertile women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66:394–403. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.01018.x.
44. Arruvito L., Sanz M., Banham A.H., Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ regulatory T-cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol.* 2007;178:2572–2578. DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2572.
45. Хонина Н.А., Селедцова Н.В., Тихонова М.В. и др. Содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови и эндометриальной ткани в динамике менструального цикла. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2012;3(85):208–211.
- Honina N.A., Seledtsova N.V., Tikhonova M.V. et al. The content of regulatory T cells in peripheral blood and endometrial tissue in the dynamics of the menstrual cycle. *Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences.* 2012;3(85):208–211 (in Russ.).
46. Zhu Chen X., Liu M., Yuan Y. et al. Treg/Th17 cell imbalance and IL-6 profile in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci.* 2017;24:882–890. DOI: 10.1177/1933719116670517.
47. Wang W., Sun N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. Profiles of T helper (Th) cells during pregnancy and habitual pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells. *Front Immunol.* 2020;11:2025. DOI: 10.3389/fimmu.2020.0202.
48. Calame K.L., Lin K.-I., Tunyapline C. Regulatory mechanism that determine the development and function of plasma cells. *Ann Rev Immunol.* 2003;21:205–209. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141138.
49. Полина М.Л., Радзинский В.Е., Михалева Л.М. и др. Иммунологические аспекты нарушений имплантации при маточной форме бесплодия. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11:6–17. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-6-17.
- Polina M.L., Radzinsky V.E., Mikhaleva L.M. et al. Immunological aspects of implantation disorders in the uterine form of infertility. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2023;11:6–17 (in Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-6-17.
50. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66:410–415. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x.
51. Базина М.И., Сыромятникова С.А., Егорова А.Т., Кириченко А.К. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Сибирское медицинское обозрение.* 2013;2:62–66.
- Bazina M.I., Syromyatnikova S.A., Egorova A.T., Kirichenko A.K. Immunomorphological features of the endometrium in women with reproductive disorders. *Siberian Medical Review.* 2013;2:62–66 (in Russ.).
52. Эллиниди В.Н., Хромов-Борисов Н.Н., Феоктистов А.А. и др. CD20+В-лимфоциты — высокоинформативный биомаркер для ранней диагностики хронического эндометрита. *Медицинская иммунология.* 2019;21(3):451–456. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-451-456.
- Ellinidi V.N., Khromov-Borisov N.N., Feoktistov A.A. et al. CD20+B lymphocytes are a highly informative biomarker for early diagnosis of chronic endometritis. *Medical immunology.* 2019;21(3):451–456 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-451-456.
53. Kitaya K., Tada Y., Hayashi T. et al. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72:386–391. DOI: 10.1111/aji.12277.
54. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017;2:56–63.
- Kozyreva E.V., Davidyant L.Yu., Kochetova V.V. Chronic endometritis in the aspect of infertility and miscarriage. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal.* 2017;2:56–63 (in Russ.).
55. Liang Y., Wen Y., Wei Y. et al. Mechanism of chronic endometritis affecting reproductive prognosis. *Chin J Pract Gynecol Obstetrics.* 2020;36:1214–1218. DOI: 10.19538/j.fk2020120121.
56. Patel B.G., Rudnicki M., Yu J. et al. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:623–632. DOI: 10.1111/aogs.13156.
57. Polese B., Griselet V., Arakioti E. et al. The endocrine milieu and CD4 T-lymphocyte polarization during pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:106. DOI: 10.3389/fendo.2014.00106.
58. Wang W.J., Zhang H., Chen Z.Q. et al. Endometrial TGF- $\beta$ , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17:2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9.
59. Dimitriadis E., Menkhorst E., Salamonsen L.A., Paiva P. Review: LIF and IL11 in trophoblast-endometrial interactions during the establishment of pregnancy. *Placenta.* 2010;31 Suppl:S99–104. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.12.027.
60. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R. et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69:509–517. DOI: 10.1111/aji.12076.
61. Qu X., Tang Y., Hua S. Immunological approaches towards cancer and inflammation: a cross talk. *Front Immunol.* 2018;9:563. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00563.
62. Казачкова Э.А., Хелашвили И.Г., Казачков Е.Л. и др. Хронический эндометрит: Клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия. *Уральский медицинский журнал.* 2014;4(118):47–52.
- Kazachkova E.A., Khelashvili I.G., Kazachkov E.L. et al. Chronic endometritis: Clinical and morphological characteristics and features of endometrial receptivity. *Ural Medical Journal.* 2014;4(118):47–52 (in Russ.).
63. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. *Медицинский совет.* 2018;7:45–49.
- Manukhin I.B., Sementsova N.A., Mitrofanova Yu.Yu. Chronic endometritis and miscarriage. *Medical advice.* 2018;7:45–49 (in Russ.).
64. Teng T.S., Ai-ling J., Xin-Ying J., Yan-Zhang L. Neutrophils and immunity: From bactericidal action to being conquered. *J Immunol Res.* 2017;9671604:1–14. DOI: 10.1155/2017/9671604.
65. Li H., Liu L., Wang J., Zhao W. The new role of neutrophil extracellular traps in endometritis. *Front Immunol.* 2023;14:1153851. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1153851.

66. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;1:224–229.  
Ovcharuk E.A. Chronic autoimmune endometritis as one of the main causes of reproductive dysfunction. *Bulletin of new medical technologies*. 2013;1:224–229 (in Russ.).

67. Yu J., Li L., Xie J. et al. The Toll-like receptor-4 pathway is necessary for the pathogenesis of chronic human endometritis. *Exp Ther Med*. 2014;8(6):1896–1900. DOI: 10.3892/etm.2014.1990.

68. Марченко Л.А., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. Клинические и микробиологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;2:45–52.  
Marchenko L.A., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. Clinical and microbiological aspects of chronic endometritis in women of reproductive age. *Antibiotics and chemotherapy*. 2016;2:45–52 (in Russ.).

69. Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Хронический эндометрит — затянувшаяся дискуссия. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(2):142–152. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152.

Tolibova G.H., Tral T.G. Chronic endometritis is a protracted discussion. *Ural Medical Journal*. 2023;22(2):142–152 (in Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152.

70. Данусевич И.Н., Козлова Л.С., Сутурина Л.В. и др. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2012;3(85):часть 2:72–74.

Danusevich I.N., Kozlova L.S., Suturina L.V. et al. The state of the main links of the immune system in women with reproductive disorders against the background of chronic endometritis and in its absence. *Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences*. 2012;3(85):part 2:72–74 (in Russ.).

71. Allan D.S.J., Cerdeira A.S., Ranjan A. et al. Transcriptome analysis reveals similarities between human blood CD3(-) CD56<sup>bright</sup> cells and mouse CD127(+) innate lymphoid cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):3501. DOI: 10.1038/s41598-017-03256-0.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Колесникова Наталья Владиславовна** — д.б.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-9773-3408.

**Филиппов Евгений Федорович** — д.м.н., заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0009-0002-6992-8299.

**Контактная информация:** Колесникова Наталья Владиславовна, e-mail: nvk24071954@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 29.01.2024.

**Поступила после рецензирования** 21.02.2024.

**Принята в печать** 15.03.2024.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Natalya V. Kolesnikova** — Dr. Sc. (Biol.), Professor, professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9773-3408.

**Evgeniy F. Filippov** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0009-0002-6992-8299.

**Contact information:** Natalya V. Kolesnikova, e-mail: nvk24071954@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received** 29.01.2024.

**Revised** 21.02.2024.

**Accepted** 15.03.2024.