

УДК 618.36/.34:612.017.1

ББК 57.16

М75

Авторы: М. А. Пальцев, Э. К. Айламазян, И. М. Кветной, В. А. Печеникова,  
В. О. Полякова, И. Ю. Григорян

Молекулярные механизмы заболеваний репродуктивной  
М75 системы (лекционные очерки) / М. А. Пальцев, Э. К. Айламазян,  
И.М. Кветной, В. О. Полякова и др. — СПб.: Эко-Вектор, 2017. —  
256 с.: ил. — (Серия «Молекулярная патология»).

ISBN 978-5-906648-23-5

Монография представляет собой учебное издание, посвященное детальному описанию молекулярных механизмов заболеваний репродуктивной системы человека. В основу каждого очерка положены лекции, читаемые авторами в российских и зарубежных университетах, в которых изложен как уникальный материал исследований, проведенных авторами монографии, так и данные современных литературных источников.

Особое внимание уделяется рассмотрению многочисленных сигнальных молекул, осуществляющих нейроиммуноэндокринную регуляцию межклеточных взаимодействий, как возможных биомаркеров для оптимизации диагностики, оценки прогноза и выбора таргетной терапии при патологии репродуктивной системы.

Книга предназначена для широкого круга врачей: акушеров и гинекологов, эндокринологов, патологов, онкологов, специалистов в области вспомогательных репродуктивных технологий, молекулярной диагностики, эмбриологии, генетики, а также будет полезна для студентов медицинских вузов и слушателей учреждений последиplomного медицинского образования.

УДК 618.36/.34:612.017.1

ББК 57.16

ISBN 978-5-906648-23-5

© ООО «Эко-Вектор», 2017

© Коллектив авторов, 2017

## **Содержание**

|                        |   |
|------------------------|---|
| Список сокращений..... | 5 |
| Введение.....          | 8 |

### **Очерк 1. Нейроиммуноэндокринология предстательной железы и яичек**

|  |    |
|--|----|
| 1.1. Структурно-функциональная организация предстательной железы. Эмбриогенез нейроэндокринных клеток..... | 12 |
| 1.2. Нейроиммуноэндокринные фенотипы клеток предстательной железы .....                                    | 16 |
| 1.3. Нейроэндокринные механизмы онкогенеза в предстательной железе.....                                    | 20 |
| 1.4. Анатомо-физиологические особенности яичек .....   | 25 |
| 1.5. Нейроиммуноэндокринные фенотипы клеток яичек ..   | 26 |

### **Очерк 2. Нейроиммуноэндокринология молочной железы** *(в соавторстве с И. Ю. Коганом, И. Н. Костючек)*

|   |    |
|---|----|
| 2.1. Структурно-функциональная организация молочной железы.....   | 31 |
| 2.2. Нейроиммуноэндокринные механизмы маммогенеза...  | 36 |
| 2.3. Роль рецепторов стероидных гормонов в норме и при развитии фиброкистозных изменений молочной железы..... | 39 |
| 2.4. Роль апоптоза в регуляции клеточного состава молочной железы .....                                       | 42 |

### **Очерк 3. Нейроиммуноэндокринология эндометрия** *(в соавторстве с В. Н. Эллиниди, М. В. Ямановой, Ю. С. Крыловой, Р. А. Акопян, Т.С. Зубаревой)*

|   |     |
|---|-----|
| 3.1. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в эндометрии | 45  |
| 3.2. Нейроиммуноэндокринные аспекты имплантации . . . . | 74  |
| 3.3. Нейроиммуноэндокринология эндометриоза.....        | 104 |

## Содержание

### **Очерк 4. Нейроиммуноэндокринология яичников**

|  |     |
|--|-----|
| 4.1. Эмбриогенез, анатомия и физиология яичников .....   | 138 |
| 4.2. Эндокринная функция яичников.....                   | 143 |
| 4.3. Нейроэндокринная регуляция функций яичников . . . . | 146 |
| 4.4. Иммуноэндокринные взаимодействия в яичниках . . . . | 151 |

### **Очерк 5. Нейроиммуноэндокринология плаценты**

*(в соавторстве с А. О. Дробинцевой, Н. С. Линьковой,  
Е. А. Лапиной, А. Л. Колобовым, В.М. Болотских)*

|   |     |
|---|-----|
| 5.1. Особенности биологии развития плаценты человека ..                                   | 162 |
| 5.2. Клеточный состав плаценты и экстраплацентарных<br>оболочек.....                      | 166 |
| 5.3. Иммунологический контроль развития плаценты .....                                    | 169 |
| 5.4. Нейроиммуноэндокринные сигнальные молекулы<br>в плаценте .....                       | 175 |
| 5.5. Нейроиммуноэндокринология плаценты при гестозе<br>и экстрагенитальной патологии..... | 192 |

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| <b>Заключение</b> ..... | 236 |
|-------------------------|-----|

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| <b>Рекомендуемая литература</b> ..... | 237 |
|---------------------------------------|-----|

Иммунокомпетентные клетки в эндометрии не формируют лимфоидные фолликулы, но способны группироваться, локализуясь рядом с эндометриальными железами и кровеносными сосудами, а также могут быть разбросаны в виде единичных клеток в строме и небольшими группами суб- или интраэпителиально в железах эндометрия.

В течение менструального цикла во всех слоях эндометрия обнаруживаются макрофаги, CD84 CD4<sup>+</sup>-лимфоциты при выраженном превалировании специфических цитотоксических лимфоцитов, которые, как правило, располагаются интраэпителиально.

Количество В-лимфоцитов (CD20) в здоровом эндометрии составляет около 1 %, максимальная величина этой субпопуляции лимфоцитов может достигать 6 %. Эндометриальные макрофаги характеризуются экспрессией CD14, CD68 и молекул HLA-DRII.

В период между поздней пролиферативной и поздней секреторной фазами отмечается нарастание NK-клеток от 26 до 83 % от общего количества клеток, экспрессирующих маркер CD45<sup>+</sup>. Концентрация Т-клеток снижается от 55 до 7 %. В противоположность этому субпопуляция двойных негативных Т-клеток (DN) — CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>−</sup> и TNK-клеток — CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> увеличивается соответственно в позднюю секреторную фазу. Тогда как количество Т-лимфоцитов DN, TNK-клеток, в состав TCR которых входит уб-цепи, остается на нижней границе во всех стадиях цикла (2,3 %).

NK-клетки не несут на поверхностной мембране специфических TCR-CD3 (только i<sup>α</sup>-цепь), BCR, представленных Ig, они не относятся ни к Т-, ни к В-лимфоцитам, неспособны специфически взаимодействовать с антигенными детерминантами экзо- и эндоантигенов, т. е. осуществляют в организме неспецифическую иммунную защиту, являясь компонентом врожденного иммунитета. Различают две фенотипически и функционально различные субпопуляции NK-клеток. Эти различия определяются уровнем экспрессии на поверхностной мембране антигенов CD56 и CD 16. NK-клетки, характеризующиеся высокой экспрессией на поверхностной мембране CD16 и низкой CD56 (CD16brightCD56dim), составляют приблизительно 90 %, преобладают в циркуляции, а также локализуются в красной пульпе селезенки. Субпопуляция клеток с фенотипом CD56brightCD16dim или CD56brightCD16<sup>+</sup> локализуется в печени, эндометрии, децидуальной оболочке, в крови их содержание минимальное.

Несмотря на разную локализацию и различия в экспрессии молекул поверхностных мембран, обе субпопуляции NK-клеток относятся к эффекторным клеткам иммунной системы, осуществ-

### **3.1. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в эндометрии**

ляющим элиминацию клеток-мишеней. Эти клетки способны синтезировать широкий спектр цитокинов, участвующих в межклеточных взаимодействиях и обеспечивающих развитие полноценного иммунного ответа, т. е., кроме цитотоксической, обладают и регуляторной функцией. Реализация эффекторных функций НК-клеток зависит от экспрессии на поверхностной мембране рецепторов, которые активируют или ингибируют функции этих клеток. Способность НК-клеток убивать клетки-мишени и продуцировать цитокины опосредована взаимодействием поверхностных рецепторов с их родственными лигандами на клетках-мишенях. Клетками-мишенями для НК-клеток являются стареющие клетки организма, опухолетрансформированные клетки, а также клетки, инфицированные внутриклеточными возбудителями.

Первым активационным антигеном, описанным на НК-клетках, был CD 16 (низкоаффинный рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулинов класса G — Fcγ R111A) — трансмембранный гликопротеин, относящийся к суперсемейству Ig. Взаимодействие CD 16 с mAb (моноклональными антителами) или иммунными комплексами стимулирует цитотоксичность и синтез цитокинов.

НК-клетки экспрессируют рецепторы, которые взаимодействуют с антигенами класса HLA-I, при этом на них экспрессируются рецепторы как к собственным, так и к чужим антигенам HLA, относящимся к KIR. Антигены класса HLA-I, стимулирующие KIR, могут защищать клетки-мишени от агрессии НК-клеток. Каждая НК-клетка несет один KIR к собственным антигенам HLA, поэтому аутологичные НК-клетки не поражают собственные нормальные клетки. Вторая группа рецепторов поверхностной мембраны НК-клеток, способная связываться с антигенами HLA-класса, относится к лектиноподобным рецепторам CD94/NKG2.

Между НК-клетками крови и НК-клетками стромы эндометрия имеются различия. НК-клетки с фенотипом CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup> преобладают в крови, а децидуальные НК-клетки CD56<sup>+</sup> не экспрессируют молекулы CD 16 и CD57. Достоверных различий в количестве НК-клеток в периферической крови между фолликулярной и лютеиновой фазами менструального цикла у женщин репродуктивного возраста не выявлено. На НК-клетках крови выявлена слабая экспрессия α-цепи (p55 CD25) IL-2R, постоянно экспрессируется (3-цепь (p70 или p75 CD122), которая опосредует пролиферацию и дифференцировку клеток. Сочетание обеих цепей создает высокоаффинный комплекс IL2-R (Kd congruent 10-100 pM). На поверхности НК-клеток у-цепь IL-2R (CD132) не представлена, она присутствует внутри клетки. Под воздействием цитоки-