

К.В. Верецагина, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева

ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.07

УДК 612.07.1:616.441– 002(470.11)

Цель исследования – выявить особенности иммунных реакций при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) у жителей северного региона. Установлено, что при АИТ повышаются концентрации цитотоксических Т–лимфоцитов при низкой активности натуральных киллеров и фагоцитарной способности нейтрофильных гранулоцитов. Развитие клеточно–опосредованной цитотоксичности формируется на низком фоновом уровне активности зрелых Т–лимфоцитов (CD3+), натуральных киллеров (CD3–CD16+CD56+), активированных Т–лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71+) и лимфоцитов, способных к пролиферации (CD10+).

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, антитела, Т–лимфоциты, провоспалительные цитокины, жители Севера.

The aim of the study is to identify the features of immune responses in autoimmune thyroiditis (AIT) in inhabitants of the northern region. It was found that with AIT the concentration of cytotoxic T-lymphocytes increases with low activity of natural killer cells and the phagocytic capacity of neutrophilic granulocytes. The development of cell-mediated cytotoxicity is formed at a low background level of activity of mature T-lymphocytes (CD3 +), natural killer cells (CD3 – CD16 + CD56 +), activated T-lymphocytes with a receptor to transferrin (CD71 +) and proliferative lymphocytes (CD10 +).

Keywords: autoimmune thyroiditis, antibodies, T-lymphocytes, pro-inflammatory cytokines, inhabitants of the North.

Введение. Аутоиммунный процесс является физиологическим процессом, регулирующим секрецию, тканевой метаболизм, использование, клиренс гормонов и других биологически активных веществ в организме [9, 18]. В настоящее время расширяется представление о спектре аутоантител, их концентрациях и физиологической регуляторной роли [3]. Выявлено, что аутоиммунные процессы имеют четкую тенденцию к росту [12]. Повышенные концентрации аутоантител к тиреоидной пероксидазе выявляются у жителей районов, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС [2], а также в неблагоприятных климатических условиях [9, 10], при физических нагрузках [11], стрессовых ситуациях [4], а также зависят от степени тканевого метаболизма количества поступивших в кровь продуктов обмена [10].

Кроме того, при патологии могут появляться новые структуры, обладающие свойствами антигенов в результате конформационных изменений образовавшегося комплекса или деструкции любого биологически активного вещества со свойствами антигенов [7].

В связи с вышесказанным, **целью** работы является выявление особен-

ностей иммунных реакций при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) у жителей северного региона.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись жители г. Архангельска. В работу включены результаты иммунологического обследования 223 людей в возрасте от 21 до 55 лет, в том числе 108 чел., больных АИТ, обратившихся в Центр профессиональной диагностики «Биолам», и 115 практически здоровых лиц. Критерии включения для двух групп: проживание в г. Архангельске, первая группа – практически здоровые лица на момент исследования, вторая группа – больные с диагнозом аутоиммунный тиреоидит. Средний возраст для первой группы 37,62±1,53 года, для второй – 44,93±1,79. Все исследования проводили с согласия обследованных и в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000).

Все этапы клинического лабораторного обследования были выполнены медицинскими работниками лаборатории центра «Биолам» и научными сотрудниками Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН: инструктаж по правилам подготовки к лабораторному исследованию, взятие биоматериала и его предварительная обработка, применение аналитической технологии с использованием соответствующих реагентов и оборудования, получение результатов обследования. Клинико-диагностическая интерпретация ре-

зультатов обследования, выявление факторов риска и причин заболевания, формирование протоколов рекомендаций осуществлялись доктором медицинских наук, профессором, иммунологом Л.К. Добродеевой. Перед проведением клинико–лабораторного обследования все были информированы о возможности использования результатов обследования в исследовательских целях сотрудниками Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН с сохранением конфиденциальности результатов.

Была сформирована база данных, включающая данные обследуемого: дата рождения, дата обследования, возраст, пол и показатели иммунного фона.

Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы (количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, общее содержание гемоглобина в крови, лейкограмма с 5–компонентной дифференциацией лейкоцитов) на автоматическом гематологическом анализаторе XS–500i (Япония), фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимза. Фагоцитарную активность нейтрофилов крови определяли по поглощению латексных частиц диаметром 0,9 мкм. Под микроскопом (ув. х 1000) определяли процент нейтрофилов, включивших латексные частицы (фагоцитарный индекс – ФИ, %), и среднее число гранул, приходящихся на один фагоцитирующий нейтрофил (фагоцитарное число – ФЧ).

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН: **ВЕРЕЦАГИНА Ксения Витальевна** – ст.лаб., vereschagina.ks@yandex.ru, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., annapoletaeva2008@yandex.ru, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор Института.

Содержание фенотипов лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD3+CD16+CD56+, CD3–CD16+CD56+, CD10+, CD95+, CD71+) изучали методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы "Beckman Coulter" (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция) и методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», г. Москва).

Концентрацию цитокинов (TNF- α , IL-6) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Реакции оценивали с помощью фотометра Multiskan MS "Labsystems", Финляндия) и автоматического иммуноферментного анализатора «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия).

Количественное определение циркулирующих IgG антител к тиреоидной пероксидазе (антител к ТПО) проводили с использованием тест-систем компании «Orgentec» (Германия), аутоантител к двухспиральной ДНК (ds-DNA) и к нуклеопротеидам (RNP) – набором «Bio Rad», США; аутоантител классов IgM/IgG к фосфолипидам (аФЛ) – «Orgentec» (Германия).

Результаты исследования обработаны статистически с определением средних величин и представлены как средняя арифметическая $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$), значимость различий оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Использовался пакет компьютерной программы «Microsoft Excel MX». Статистический анализ данных был проведен с применением пакета прикладных программ Statistics 21.0.

Результаты и обсуждение. Патологические процессы при АИТ отличаются незначительными реакциями повышения содержания лейкоцитов (с $4,34 \pm 0,16$ до $6,48 \pm 0,19 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,001$), лимфоцитов (с $1,73 \pm 0,08$ до $2,78 \pm 0,11 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,001$), нейтрофильных гранулоцитов (с $2,61 \pm 0,09$ до $3,70 \pm 0,17 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,001$) и тромбоцитов (со $156,52 \pm 10,37$ до $204,63 \pm 5,45 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,001$). В ряде случаев регистрировали тромбоцитопению ($27,78 \pm 0,76\%$), моноцитоз ($20,37 \pm 0,66\%$) и лимфоцитоз ($15,74 \pm 0,58\%$). Частота регистрации дефицита содержания гемоглобина у больных АИТ по сравнению с таковой у практически здоровых лиц выше в 4,7 раза ($21,30 \pm 0,67$ и $4,35 \pm 0,48\%$ соответственно); эритроцитоз регистрировали в 2,5 раза чаще ($16,67 \pm 0,60$ и $6,96 \pm 0,59\%$ соответственно), что свидетельствует о компенсаторной реак-

Сравнительные данные содержания фенотипов лимфоцитов у практически здоровых людей и больных АИТ ($M \pm m$)

Клетка, $\times 10^9$ кл/л	Практически здоровый житель	Пациент с АИТ	Референсные пределы содержания
CD3+	$0,74 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,03^{**}$	1,0–2,5
CD4+	$0,37 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,02^{**}$	0,4–0,8
CD8+	$0,33 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,56^{***}$	0,2–0,6
CD10+	$0,32 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$	0,05–0,6
CD3+CD16+CD56+	$0,30 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	0,1–0,5
CD3–CD16+CD56+	$0,42 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,02^{**}$	0,4–1,0
CD95+	$0,26 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,01^{***}$	0,2–1,5
CD71+	$0,34 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,02^*$	0,4–1,5

* $p < 0,5$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

ции обеспечения тканей кислородом. У жителей Севера ниже продолжительность жизни эритроцита, среднего содержания в них гемоглобина, установлено изменение формы эритроцита и утолщение его клеточной стенки, что снижает активность обеспечения кислородом тканей [8]. Увеличение микровязкости липидов с повышением содержания холестерина и мононенасыщенных жирных кислот в мембранах замедляет выход O_2 из эритроцита, ухудшает реологические свойства крови и снижает скорость деоксигенации внутриклеточного Hb [13]. В венозной крови вне зависимости от возраста и срока проживания на Севере напряжение кислорода и насыщение им крови заметно снижены по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы [5]. В результате капиллярно-венозная разница у жителей северных регионов оказывается сниженной. Таким образом, у северян выше разница венозно-капиллярного парциального давления CO_2 и O_2 , но ниже парциальное давление в венозной крови. Одной из причин этого явления может быть повышенная активность агрегации эритроцитов у северян; есть данные, что агрегация эритроцитов сопровождается уменьшением оксигенации тканей [14].

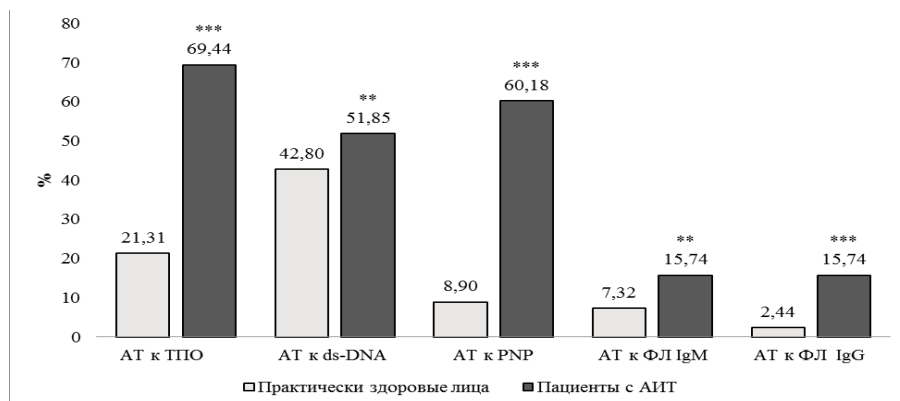
У больных АИТ (таблица) по сравнению с уровнем изучаемых параметров у практически здоровых лиц выявлено повышение содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), активированных клеток с рецептором к трансферрину (CD71+) и клеток, меченых к программируемой клеточной гибели (CD95+). Обращает внимание отсутствие реакции со стороны лимфоцитов, готовых к пролиферации (CD10+), Т NK–клеток (CD3+CD16+CD56+) и снижение содержания NK–клеток (CD3–CD16+CD56+) у лиц с АИТ.

Активизация клеточно-опосредо-

ванных и антителозависимых иммунных реакций при АИТ довольно низкая. Статистически значимое увеличение содержания Т-хелперов в среднем подтверждается только у 5 больных ($4,63 \pm 0,31\%$), повышение концентраций цитотоксических Т-лимфоцитов установлено в 8 случаях ($7,41 \pm 0,40\%$). Данная ситуация возможна при формировании низкого исходного фона содержания иммунокомпетентных клеток в циркуляции. Так, дефицит содержания зрелых Т-клеток у больных установлен в $57,14 \pm 1,09\%$ (60 больных), дефицит Т-хелперов выявлен в 20 случаях ($18,52 \pm 0,64$); низкое содержание активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину было у 76 больных ($70,37 \pm 1,23\%$). Вряд ли апоптоз лимфоцитов является основным механизмом формирования низкого иммунного фона; повышенный уровень клеток, меченых к апоптозу, не регистрировали, низкое их содержание было установлено у 72 больных ($66,67 \pm 1,20\%$). Содержание клеток, способных к пролиферации (CD10+) [6.] у всех больных не превышало уровни их концентрации у практически здоровых лиц. Таким образом, низкий исходный фон уровня иммунной реактивности мог быть обеспечен снижением активности пролиферативных процессов.

Активация натуральных киллеров с увеличением их концентрации $> 0,4 \times 10^9$ кл/л регистрируется очень редко (у 5 больных, $4,63 \pm 0,16\%$). Существуют данные, что снижение количества NK–клеток соотносится с потерей иммунологического контроля над аутореактивными клонами лимфоцитов и влияет на активность аутоиммунного воспаления при АИТ [15].

Повреждение клеток щитовидной железы в аутоиммунных процессах может быть обеспечено антителозависимой цитотоксичностью, которую могут проявлять свободные мембранные



Частота регистрации повышенных концентраций антител у практически здоровых людей и больных АИТ. ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

антитела, активируя систему комплемента, а также иммуноглобулиновые комплексы на мембране фагоцитов [1]. Нейтрофильный лейкоцитоз был редким (у 9 чел., $8,33 \pm 0,43\%$), моноцитоз установлен в 22 случаях ($20,37 \pm 0,66\%$). Создается впечатление, что основную роль в антителозависимом цитолизе обеспечивают цитотоксические лимфоциты, содержание которых в среднем в 3 раза выше, чем таковое у практически здоровых лиц. Удаление продуктов распада клеток обеспечивается фагоцитами и в данном случае преимущественно моноцитами; дефицит активно фагоцитирующих нейтрофилов у пациентов с АИТ установлен в $95,45 \pm 1,43\%$ случаев, что в 10 раз выше, чем у практически здоровых лиц ($9,30 \pm 0,69\%$). Указанный дефект может играть существенную роль в дальнейшей активизации и пролонгировании аутоенсибилизации.

Аутоиммунное воспаление сопровождается увеличением содержания в крови IL-6, TNF- α (соответственно $26,67 \pm 1,71$ и $18,36 \pm 0,63\%$). Таким образом, в ряде случаев реакция цитокинов носит системный характер. IL-6 регулирует синтез острофазных белков [17]. С-реактивный белок индуцирует секрецию TNF- α через сигнальный механизм с участием p38 MAP-киназы, Toll-подобного рецептора [16]. Основными проявлениями биологической активности TNF- α является избирательная цитотоксичность с угнетением синтеза ключевого фермента липогенеза липопропротеинкиназы.

Спектр аутоантител при АИТ не ограничивается антителами к ТПО. Концентрации анти dsDNA, превышающие физиологический предел (>50 МЕ/мл), установлены у 56 больных ($51,85 \pm 0,67\%$), анти RNP ($>1,00$ МЕ/мл) – у 65 ($60,18 \pm 0,71\%$), антифосфолипиды (аФЛ) классов IgM и IgG

($>10,00$ МЕ/мл) повышены у 17 больных ($15,74 \pm 0,37\%$). Антитела к ТПО, превышающие физиологический уровень (>30 МЕ/мл), установлены в $69,44 \pm 0,76\%$ (75 чел.) (рисунк).

Заключение. Итак, у больных АИТ кроме повышенных концентраций антител к тиреоидной пероксидазе регистрируется высокая частота выявления повышенных уровней антител к ДНК (ds-DNA) ($52,3\%$), РНП (RNP) ($60,3\%$), антифосфолипидам (аФЛ) классов IgM и IgG ($16,17\%$). Создается впечатление, что при аутоиммунной патологии не только увеличивается концентрация аутоантител, но и расширяется спектр их специфичности.

Воспалительный процесс при АИТ проявляется системными реакциями – тромбоцитопенией (27%), повышением содержания IL-6 и TNF- α (26 и 18% соответственно), лимфоцитозом и моноцитозом (15 и 20% соответственно). Возможно, что лизис тромбоцитов инициирует развитие цитокиновой реакции и мононуклеаров.

Концентрации Т-лимфоцитов (CD8+) повышаются при АИТ фактически в 3 раза при низкой активности натуральных киллеров и фагоцитарной способности нейтрофильных гранулоцитов. Клиренс продуктов цитолиза обеспечивается преимущественно моноцитами; дефицит фагоцитарной способности нейтрофильных гранулоцитов может значительно пролонгировать аутоенсибилизацию. Развитие клеточно-опосредованной цитотоксичности формируется на низком фоне уровня активности (в 72%) зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), натуральных киллеров (в 79%), а также активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71+) (в $70,37\%$) и лимфоцитов, готовых к пролиферации (CD10+) (в 96%), что вообще характерно для жителей высоких широт.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций «Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима» (№ АААА– А17– 117033010123– 0).

Литература

1. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, С.С. Антонова [и др.] // Проблемы эндокринологии, 2002. – №48(2). – С. 6–13. doi: /10.14341/probl11500
2. Воронцова Т.В. Аутоиммунные реакции в щитовидной железе и радиация / Т.В. Воронцова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 2. – С. 20–27.
3. Vorontsova TV. Autoimmune reactions in the thyroid gland and radiation // Immunopathology, allergology, infectology. – 2000; 2. – P. 20-27.
4. Добродеева Л.К. Иммунологическое районирование / Л.К. Добродеева // Сыктывкар: Изд. КНЦ УрО РАН, – 2001. – 212 с.
5. Dobrodeeva LK. Immunological zoning // Syktyvkar: NTS UrO RAN; – 2001.
6. Иммунодефицитные состояния / В.Р. Гофман, Н.М. Калинина, С.А. Кетлинский [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.
7. Immunodeficiency conditions / Hoffman VR, Kalinina NM, Ketlinsky SA [et. al.]. – St. Petersburg: Folio. – 2000.
8. Ким Л.Б. Влияние полярного стажа на кислородтранспортную функцию крови у северян различного возраста / Л. Б. Ким // Арктика и Север. – 2014. – №17. – С. 150– 162.
9. Kim LB. The effect of polar experience on the oxygen transport function of blood in northerners of various ages // Arctic and North. – 2014; 17. – P. 150–162.
10. Козинец Г.И. Исследование системы крови в клинической практике / Г.И. Козинец, В.А. Макаров. – М.: Триада– X – 1997. – 480 с.
11. Kozinets GI. Studies of blood system in clinical practice // Moscow: Triada-X. – 1997; 480 p.
12. Новиков В.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В.В. Новиков, А.В. Караулов, А.Ю. Барышников // Иммунология. – 2007. – № 4. – С. 249–253.
13. Novikov VV. Soluble forms of membrane antigens of the cells of the immune system // Immunology. – 2007; 4. – P. 249–253.
14. Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, А.Г. Марачев [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.
15. Human pathology in the North / Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Marachev AG. et al. // M.: Medicine. – 1985.
16. Содержание аутоантител у практически здоровых людей / Л.К. Добродеева, Л.В. Сенькова, Г.Т. Лютфалиева [и др.]. – Физиология человека, 2006. – Т. 32, № 1. – С. 99–107.
17. The content of autoantibodies in practically healthy people / Dobrodeeva LK, Senkova LV, Lutfaliev GT, et al. // Human physiology. – 2006; 32 (1). – P. 99–107.

10. Шубик В.М. Проблемы экологической иммунологии / В.М. Шубик. - Л.: Медицина, - 1976. - 240 с.

Shubik VM. Problems of Ecological Immunology. - L: Medicine. - 1976.

11. Шубик В.М. Иммунологическая реактивность юных спортсменов / В.М. Шубик, М.Я. Левин. - М., 1982. - 136с.

Shubik VM. Immunological reactance of young athletes. - Moscow. - 1982.

12. Яровинский Б.Г. Количественное определение IgE и IgG к ДНК у больных atopическим дерматитом и atopической аллопецией методом ИФА / Б.Г. Яровинский, В.А. Егоров, А.В. Фридрих // Клини. лаб. диагностика. - 2001. - № 11. - С. 38.

Yarovinsky BG. Quantitative determination of IgE and IgG to DNA in patients with atopie dermatitis and atopie alopecia by ELISA // Clinical laboratory diagnostics. - 2001; 11. - 38 p.

13. A method for studying oxygen diffusion barrier in erythrocytes: Effects of haemoglobin content and membrane cholesterol / K. Kon, N. Maeda, M. Sekija [et al.] // J. Physiol. (Gr. Brit.). - 1980 - V. 309 - P. 569-590.

14. Lafstram B. Intravascular aggregation and oxygen consumption: aggregation of red blood cells produced by high molecular weight dextran or by hypothermia / B. Lafstram // Acta anaesthesiol. Scand. - 1959. - № 3 (1). - P. 41-51

15. Liu R. Autoreactive T cells mediate NK cell degeneration in autoimmune disease / R. Liu, L. Van Kaer, A. La Cava [et al.] // J. Immunol. - 2006. - Vol. 176. - P. 5247-5254.

16. Nagy Z.A., Terminal differentiation of T-cells specific for mutant H-2K antigen / Z.A. Nagy, P. Kusnierczyk, J. Klein // J. Immunology. - 1981. - Vol. 11. - P. 167-172.

17. Naka T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine / T. Naka, N. Nishimoto, T. Kishimoto // Arthr Res. - 2002. - Vol. 4(Suppl. 3). - P. 233-42

18. Rodman T. C. Innate natural antibodies. Primary roles indicated by specific epitopes / T. C. Rodman, E. Stephen, J. J. Sullivan [et al.] // Hum. Immunol. - 1997. - Vol. 55, N 2. - P. 87-95.

Е.Г. Чухнина, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГОМЕОБОКСА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.08

УДК 618.145

Выполнен анализ влияния экспрессии *HOXA10* и *HOXA11* в строме эндометрия женщин позднего репродуктивного возраста с трубным фактором бесплодия на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Выявлена тенденция к статистически значимому снижению экспрессии *HOXA11* в строме эндометрия при эффективных попытках лечения бесплодия.

С помощью метода ROC (Receiver operator characteristic) анализа и расчетов площади под ROC-кривой определены благоприятные уровни экспрессии *HOXA11* для успешной имплантации blastocисты и живорождения у бесплодных женщин с собственными и донорскими ооцитами.

Ключевые слова: *HOXA10*, *HOXA11*, экспрессия, вспомогательные репродуктивные технологии, имплантация.

An analysis of the effect of *HOXA10* and *HOXA11* expression in the endometrial stroma of late reproductive women with tubal infertility factor on the outcomes of assisted reproductive technology (ART) programs was performed.

There was a tendency to a statistically significant decrease in the expression of *HOXA11* in the endometrial stroma during effective attempts to treat infertility.

Using the ROC (Receiver operator characteristic) method of analysis and calculations of the area under the ROC curve (AUC), it was found out that favorable levels of *HOXA11* expression for successful blastocyst implantation and live births in infertile women with their own and donor oocytes.

Keywords: *HOXA10*, *HOXA11*, expression, assisted reproductive technologies, implantation.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГМУ» Минздрава России, Челябинск: **ЧУХНИНА Елена Галиевна** – аспирант, chuhninaeg@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6929-0892>, **ВОРОПАЕВА Екатерина Евгеньевна** – д.м.н., доцент, проф., <https://orcid.org/0000-0003-0800-3380>, **КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>, **КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна** – д.м.н., проф., <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>; **ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог, Медицинский центр женского здоровья, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-3883-3967>; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой ПОВ Медицинского института «Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова».

Потенциальная роль генов *HOXA10* и *HOXA11* в процессах имплантации и функциональной регуляции тканей репродуктивного тракта признана, однако причины и последствия особенностей экспрессии активно обсуждаются.

Способность к регуляции гомеобокс-генами анатомической и функциональной идентичности структур сегментов тела определена с периода эмбриогенеза [10]. Установлена взаимосвязь развития аномалий при генетических мутациях *Hox/HOX* с нарушением не только органогенеза, но и регуляции кодирования транскрипционных факторов, влияющих на активность «нижестоящих» генов.

Данные о генах *HOXA* и их вероятной роли для имплантации у женщин

немногочисленны и противоречивы. Экспрессия *HOXA10* в эндометрии взрослых женщин происходит в течение менструального цикла [7], более выражена в функциональном слое в сравнении с базальным [18].

Роль *HOXA10* и *HOXA11* как модераторов активации, либо супрессии нижестоящих генов-мишеней [9] основана на способности к регуляции дифференцирования и пролиферации эндометрия посредством связывания рецепторов с женскими половыми гормонами [4,18]. В период имплантации усиление экспрессии мРНК генов *HOXA* обусловлено преобразованием клеток стромы в децидуальные [15].

Аномальную экспрессию генов *HOX* полагают причиной нарушения про-