



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.674>

Маточные естественные киллеры и исходы беременности: механизмы, биомаркеры и терапевтические мишени

А.А. Джегутанов¹, К.А. Шерышева², А.Р. Муталипов², Л.А. Ахкамова², Р.Ф. Гимазетдинова³,
А.В. Пяткова⁴, Е.Н. Левытченкова⁵, В.Д. Галеев², В. Ли⁶, А.В. Зырянов⁶, С. Чарыева⁷,
М.А. Абосов⁷, А.И. Идрисов², В.И. Крицына⁸

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3;

³ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 460000 Оренбург, ул. Советская, д. 6;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет)» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89;

⁶ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

⁷ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»;
Россия, 300012 Тула, проспект Ленина, д. 92;

⁸ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29

Для контактов: Амир Арсенович Джегутанов, e-mail: dzhegutnov.amir1@gmail.com

Резюме

Маточные естественные киллеры (англ. uterine natural killer cells, uNK) представляют собой доминирующую популяцию иммунных клеток децидуальной ткани на ранних сроках

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

беременности, играя ключевую роль в процессах имплантации, ремоделирования спиральных артерий и формирования адекватного маточно-плацентарного кровотока. В отличие от периферических NK-клеток (англ. peripheral natural killer cells, pNK), uNK-клетки обладают ограниченной цитотоксичностью и выраженными регуляторными функциями, опосредованными через продукцию цитокинов, факторов роста и молекул адгезии. Дисбаланс в их активации или ингибировании ассоциирован с развитием ряда осложнений беременности, включая повторную потерю беременности, преэклампсию и бесплодие при эндометриозе. В статье проанализированы современные представления о фенотипе и функциональной активности uNK-клеток, их взаимодействии с трофобластом и регуляторными Т-клетками (англ. regulatory T cells, Treg), а также рассмотрено значение ключевых рецепторов — NKp46 (англ. natural killer protein 46; белок натуральных киллеров 46), NKp44 (англ. natural killer protein 44; белок натуральных киллеров 44), NKp30 (англ. natural killer protein 30; белок натуральных киллеров 30), CD16 (англ. cluster of differentiation 16; кластер дифференцировки 16), NKG2A (англ. natural killer group 2 member A receptor; рецептор натуральных киллеров группы 2, член А), а также их лиганда — HLA-E (англ. human leukocyte antigen E; антиген лейкоцитов человека Е). Особое внимание уделено биомаркерам, отражающим состояние uNK-клеток, и их прогностической ценности в репродуктивной медицине. Рассмотрены терапевтические подходы, направленные на модуляцию активности uNK-клеток. В частности, показано, что применение глюкокортикоидов (например, преднизолона) снижает количество CD56⁺ uNK-клеток в эндометрии и используется у пациенток с привычным невынашиванием беременности и повторными неудачами имплантации. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) способен стимулировать ангиогенез, повышать рецептивность эндометрия и увеличивать частоту наступления клинической беременности у женщин с нарушениями функции uNK. Моноклональные антитела к активирующим рецепторам NK-клеток (NKp46, NKp44, NKp30, CD16) рассматриваются как экспериментальный метод для снижения избыточной цитотоксичности uNK при эндометриозе и привычных выкидышах. Перспективным направлением также является таргетное воздействие на иммунные контрольные точки, в частности модуляция взаимодействия рецептора NKG2A с его лигандом HLA-E, что может оптимизировать ремоделирование спиральных артерий и маточно-плацентарный кровоток.

Ключевые слова: маточные естественные киллеры, периферические естественные киллеры, повторная потеря беременности, преэклампсия, эндометриоз, трофобласт, регуляторные Т-клетки, глюкокортикоиды, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, иммунные контрольные точки

Для цитирования: Дзегутанов А.А., Шерышева К.А., Муталипов А.Р., Ахкамova Л.А., Гимазетдинова Р.Ф., Пяткова А.В., Левытченкова Е.Н., Галеев В.Д., Ли В., Зырянов А.В., Чарыева С., Абосов М.А., Идрисов А.И., Крицына В.И. Маточные естественные киллеры и исходы беременности: механизмы, биомаркеры и терапевтические мишени. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.674>.

Uterine natural killer cells and pregnancy outcomes: mechanisms, biomarkers, and therapeutic targets

Amir A. Dzhegutanov¹, Kristina A. Sherysheva², Almaz R. Mutalipov², Leysan A. Akhkamova², Ralina F. Gimazetdinova³, Alina V. Pyatkova⁴, Ekaterina N. Levytchenkova⁵, Vadim D. Galeev², Victoria Li⁶, Aleksandr V. Zyryanov⁶, Selbi Charyeva⁷, Mirzoumarkhon A. Abosov⁷, Ainur I. Idrisov², Victoria I. Kritsyna⁸

¹Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
310 Mira Str., Stavropol 355017, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
3 Lenina Str., Ufa 450008, Russia;

³Orenburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
6 Sovetskaya Str., Orenburg 460000, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117513, Russia;

⁵Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
89 Chapayevskaya Str., Samara 443099, Russia;

⁶Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
3 Repina Str., Ekaterinburg 620028, Russia;

⁷Tula State University; 92 Lenin Avenue, Tula 300012, Russia;

⁸Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia

Corresponding author: Amir A. Dzhegutanov, e-mail: dzhegutanov.amir1@gmail.com

Abstract

Uterine natural killer cells (uNK) represent the dominant population of immune cells in the decidual tissue during early pregnancy, playing a key role in embryo implantation, spiral artery remodeling, and the establishment of proper uteroplacental blood flow. Unlike peripheral natural killer cells (pNK), uNK cells exhibit limited cytotoxicity and pronounced regulatory functions mediated through the production of cytokines, growth factors, and adhesion molecules. An imbalance in uNK

cell activation or inhibition is associated with developing several pregnancy complications, including recurrent pregnancy loss, preeclampsia, and infertility associated with endometriosis. Here, we analyze current concepts assessing uNK cell phenotype and functional activity, crosstalk with trophoblasts and regulatory T cells (Treg), as well as the role for key receptors – NKp46 (natural killer protein 46), NKp44 (natural killer protein 44), NKp30 (natural killer protein 30), CD16 (cluster of differentiation 16), NKG2A (natural killer group 2 member A receptor), and cognate ligand HLA-E (human leukocyte antigen E). Special attention is paid to biomarkers reflecting uNK cell status and their prognostic value in reproductive medicine. Therapeutic approaches aimed at modulating uNK cell activity are also considered. In particular, it has been shown that the use of glucocorticoids (e.g., prednisolone) reduces endometrial CD56⁺ uNK cell counts and is applied in patients with recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is capable of stimulating angiogenesis, enhancing endometrial receptivity, and increasing the clinical pregnancy rate in women with impaired uNK function. Monoclonal antibodies targeting activating NK cell receptors (NKp46, NKp44, NKp30, CD16) are considered an experimental approach to alleviate excessive uNK cytotoxicity in endometriosis and recurrent miscarriage. Another promising direction relies on applying targeted intervention in immune checkpoints, particularly modulating interaction between the NKG2A receptor and its ligand HLA-E, which may optimize spiral artery remodeling and uteroplacental blood flow.

Keywords: uterine natural killer cells, peripheral natural killer cells, recurrent pregnancy loss, preeclampsia, endometriosis, trophoblast, regulatory T cells, glucocorticoids, granulocyte colony-stimulating factor, immune checkpoints

For citation: Dzhegutanov A.A., Sherysheva K.A., Mutalipov A.R., Akhkamova L.A., Gimazetdinova R.F., Pyatkova A.V., Levytchenkova E.N., Galeev V.D., Li V., Zyryanov A.V., Charyeva S., Abosov M.A., Idrisov A.I., Kritsyna V.I. Uterine natural killer cells and pregnancy outcomes: mechanisms, biomarkers, and therapeutic targets. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.674>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Маточные естественные киллеры (uNK) формируют основную популяцию иммунных клеток децидуальной оболочки на ранних сроках беременности, регулируя имплантацию эмбриона, ремоделирование спиральных артерий и формирование адекватного маточно-плацентарного кровотока.	Uterine natural killers (uNK) comprise the dominant immune cell subset within the decidual membrane in early pregnancy, regulating embryo implantation, spiral artery remodeling and shaping proper uteroplacental blood flow.
uNK-клетки отличаются от периферических NK клеток (pNK) сниженной цитотоксичностью и	uNK cells differ from peripheral NK cells (pNK) in terms of reduced cytotoxicity and prominent

выраженной секреторной активностью, опосредованной через цитокины, факторы роста и молекулы адгезии, что обеспечивает толерантность к плоду и поддержку плацентарного развития.	secretory activity mediated through cytokines, growth factors, and adhesion molecules, which provides tolerance to the fetus and support for placental development.
Нарушение регуляции uNK-клеток и аномальная экспрессия их рецепторов ассоциированы с повторной потерей беременности, преэклампсией, эндометриозом и неудачами имплантации, что подтверждается клиническими и экспериментальными исследованиями в области репродуктивной иммунологии.	Dysregulation of uNK cells and abnormal expression of related receptors are associated with repeated pregnancy loss, preeclampsia, endometriosis, and implantation failures corroborated by clinical and experimental studies in the field of reproductive immunology.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Ключевые рецепторы uNK-клеток включают NKp46, NKp44, NKp30, CD16 и NKG2A; основным лигандом для NKG2A является антиген лейкоцитов человека E (HLA-E). Эти молекулы регулируют взаимодействие с трофобластом и влияют на сосудистое ремоделирование.	Key uNK cell receptors consist of NKp46, NKp44, NKp30, CD16, and NKG2A; the main ligand for NKG2A is human leukocyte antigen E (HLA-E). These molecules regulate a crosstalk with the trophoblast and affect vascular remodeling.
Изменение фенотипа uNK-клеток и дисбаланс цитокинов – фактора роста эндотелия сосудов C (VEGF-C) и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) связаны с нарушением ремоделирования спиральных артерий при повторной потере беременности, преэклампсии и эндометриозе.	Changes in uNK cell phenotype and cytokine imbalance – vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and transforming growth factor beta (TGF- β) are associated with impaired spiral artery remodeling in repeated pregnancy loss, preeclampsia, and endometriosis.
Терапевтические подходы к модуляции uNK-клеток включают глюкокортикоиды, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), цитокины, моноклональные антитела и таргетное воздействие на иммунные контрольные точки.	Therapeutic approaches to modulating uNK cells rely on using glucocorticoids, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), diverse cytokines, monoclonal antibodies, and targeting immune checkpoints.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Определение фенотипа и рецепторного профиля uNK-клеток может использоваться для прогнозирования риска повторной потери беременности, преэклампсии и нарушений имплантации.	Assessing uNK cell phenotype and receptor profile may be used to predict a risk of repeated pregnancy loss, preeclampsia, and implantation disorders.
Коррекция дисбаланса цитокинов и рецепторной активности uNK-клеток способна улучшать процессы сосудистого ремоделирования и имплантации.	Correcting cytokine imbalance and receptor activity of uNK cells may improve vascular remodeling and implantation processes.
Применение таргетных иммуномодуляторов, включая глюкокортикоиды, G-CSF и моноклональные антитела, может повысить эффективность профилактики и лечения осложнений беременности.	The use of targeted immunomodulators, including glucocorticoids, G-CSF, and monoclonal antibodies, may potentiate prevention and treatment effectiveness upon pregnancy complications.

Введение / Introduction

Адаптация материнского организма к полуаллогенному плоду представляет собой сложный, многоэтапный процесс, развивающийся в зоне имплантации на протяжении

беременности [1, 2]. Ключевое значение в обеспечении успешного наступления и сохранения беременности имеет эффективная децидуализация, создающая оптимальные условия для имплантации и раннего развития эмбриона [3]. В последние годы наблюдается возрастающий научный интерес к инновационным стратегиям, направленным на повышение частоты имплантации. Одним из перспективных подходов рассматривается применение эллаговой кислоты при лечении внутриматочных синехий, что способствует регенерации эндометриального покрова и повышению его рецептивности [4, 5].

Исследования в области иммунологии репродукции раскрывают сложные механизмы взаимодействия между материнской и плодовой иммунной системами, обеспечивающие поддержание беременности и модифицирующие течение аутоиммунных заболеваний в гестационном периоде [6]. Установлено, что успешное формирование плацентарного ложа зависит не только от глубины и качества инвазии трофобласта, но и от согласованной работы иммунных клеток матери. Нарушения инвазивной активности плаценты ассоциируются с изменением популяционного состава иммунокомпетентных клеток, в частности — со снижением числа NK-клеток (англ. natural killer cells, естественные киллеры) и повышением уровня Т-регуляторных лимфоцитов [1].

Особую роль в этой системе играют клетки врожденного иммунитета, такие как маточные естественные киллеры (англ. uterine natural killer cells, uNK), децидуальные естественные киллеры (англ. decidual natural killer cells, dNK) и макрофаги, концентрирующиеся на границе материнских и плодовых тканей. uNK-клетки составляют около 70 % децидуальных лейкоцитов и формируются из CD (англ. cluster of differentiation, кластер дифференцировки) 34⁺ клеток-предшественников под влиянием факторов, продуцируемых стромальными клетками эндометрия. dNK-клетки участвуют в ремоделировании спиральных артерий, регуляции местного иммунного ответа и формировании условий, благоприятных для имплантации [7].

Фенотипически ярко окрашенные NK-клетки периферической крови CD56 (англ. peripheral blood natural killer cells, pNK) и маточные uNK-клетки экспрессируют CD56 и CD94 при отсутствии экспрессии CD57 и низком или отрицательном уровне экспрессии CD16 [8]. Несмотря на наличие у uNK-клеток множества активирующих рецепторов (NKp44, NKp30, NKG2D, NKp46) и цитотоксических гранул (перфорин, гранзим А, гранзим В) [9], их киллерная активность значительно ниже, чем у pNK-клеток. Такое функциональное перераспределение позволяет uNK-клеткам, локализованным вблизи инвазирующего трофобласта, способствовать перестройке сосудистой стенки и формированию адекватного плацентарного кровотока, минимизируя повреждающее воздействие на клетки плода.

Таким образом, децидуальное микроокружение и иммунный гомеостаз, поддерживаемый uNK-клетками, являются важнейшими условиями успешной имплантации. Дисбаланс в их регуляции может приводить к развитию серьёзных репродуктивных осложнений, включая привычное невынашивание беременности, неудачи имплантации и преэклампсию. Настоящий обзор посвящен анализу роли uNK-клеток и возможностям их терапевтической модуляции при нарушениях гестационного процесса.

Беременность и маточные NK-клетки / Pregnancy and uterine NK cells

На ранних сроках гестации в децидуальной оболочке преобладает особая популяция врожденных лимфоцитов – uNK-клетки, их основными функциями являются стимуляция инвазии трофобласта, ремоделирование спиральных артерий и регуляция локального иммунного ответа [10, 11].

Первоначально предполагалось, что uNK-клетки обладают цитотоксическим потенциалом, сходным с pNK, и способны разрушать инвазирующие трофобласты [12]. Однако дальнейшие исследования показали, что их киллерная активность в отношении классических мишеней NK-клеток значительно ниже, а способность повреждать трофобласты минимальна [13]. В эндометрии девственной матки присутствует значительная доля тканерезидентных NK-клеток (англ. tissue-resident NK cells, trNK), тогда как количество циркулирующих NK-клеток (англ. circulating NK, cNK) незначительно. Матка, подвергаясь циклическому воздействию половых гормонов и инвазии экстра-виллярных трофобластов (англ. extravillous trophoblast cells, EVT), содержит разнообразный пул врожденных лимфоцитов, включая trNK, cNK и лимфоидные клетки врожденного иммунитета (англ. innate lymphoid cell, ILC1); совокупно они обозначаются как uNK-клетки [14, 15].

Вопрос об источнике uNK-клеток – миграция из периферии или локальная дифференцировка – был предметом интенсивного изучения. По данным D.K. Sojka с соавт., у беременных мышей формирование значительной части uNK-популяции происходит локально в маточной ткани [16]. У человека первая беременность ассоциируется с более высоким риском преэклампсии (ПЭ) и самопроизвольных выкидышей по сравнению с повторными беременностями; при этом отмечаются изменения васкуляризации и инвазивной активности трофобласта в последующих гестациях, что может свидетельствовать о формировании «иммунологической памяти» uNK-клетками [17, 18].

Эксперименты с химерными животными показали, что трансплантация костного мозга (КМ) от доноров с функциональными NK-клетками восстанавливал процессы

сосудистого ремоделирования, тогда как КМ от мышей, лишенных интерферона гамма (англ. interferon gamma, IFN- γ), не оказывал такого эффекта [19]. При этом способность корректировать дефекты сохранялась у КМ-доноров без IFN- γ -рецепторов, что указывает: ключевым является паракринное действие IFN- γ , продуцируемого uNK-клетками, на эндотелий и децидуальные стромальные клетки, а не на сами NK-клетки.

Регуляция цитотоксического потенциала uNK-клеток имеет принципиальное значение: его чрезмерная активация ассоциирована с анэмбрионией и привычным невынашиванием [12]. Клинически показано, что внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ) способно снижать активность NK-клеток у женщин с такими нарушениями [20].

Количество uNK-клеток коррелирует с успешной имплантацией и нормальной плацентацией [21]. Их пролиферация в эндометрии усиливается после овуляции под действием интерлейкина (англ. interleukin, IL) IL-15, секретируемого стромальными клетками в ответ на стимуляцию прогестероном [22]. Пролиферирующие uNK-клетки выделяют фактор роста эндотелия сосудов С (англ. vascular endothelial growth factor С, VEGF-С) – ключевой медиатор, ингибирующий их цитотоксичность и одновременно стимулирующий ангиогенез [23]. В отличие от uNK, периферические NK-клетки сохраняют высокую киллерную активность, но теряют способность к продукции VEGF-С.

VEGF-С способствует замещению эпителиальных адгезивных молекул (Е-кадгерина, $\alpha\beta 4$ -интегрина) эндотелиальными и сосудистыми адгезивными белками – молекулой тромбоцитарно-эндотелиальной клеточной адгезии -1 (англ. platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1), кадгерином сосудистого эндотелия (англ. vascular endothelial cadherin, VE-cadherin), молекулой клеточной адгезии сосудов-1 (англ. vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), что необходимо для перестройки сосудов и формирования адекватного плацентарного кровотока [24]. Аналогично, трансформирующий фактор роста бета 1 (англ. transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$), секретируемый децидуальными макрофагами, снижает цитотоксическую активность NK-клеток, усиливая иммунную толерантность [25].

Несмотря на экспрессию активирующих рецепторов (NKp44, NKp46, NKp30) и наличие цитотоксических гранул, децидуальные NK-клетки характеризуются низким киллерным потенциалом [26]. Защитный механизм для трофобласта реализуется и через экспрессию антигена лейкоцитов человека Е (англ. human leukocyte antigen E, HLA-E) на EVT, предотвращающую лизис со стороны материнских NK-клеток [27].

Таким образом, uNK-клетки представляют собой функционально специализированную популяцию, чья роль выходит далеко за пределы цитотоксической активности. Они обеспечивают ремоделирование спиральных артерий, иммунную толерантность и оптимальные условия для имплантации, а их дисфункция может быть

патогенетическим фактором привычного невынашивания, ПЭ, эндометриоза и неудач программ вспомогательных репродуктивных технологий (табл. 1) [28].

uNK-клетки при привычном выкидыше / uNK cells in recurrent miscarriage

Привычный выкидыш (ПВ) – состояние, определяемое как 2 и более последовательные самопроизвольные потери плода, может быть обусловлена как иммунными нарушениями, так и дефектами ангиогенеза в эндометрии. Ангиогенез, представляющий собой рост и удлинение новых сосудов из уже существующих структур [29], является критическим звеном ранней гестации. Зрелые uNK-клетки играют ключевую роль в этом процессе, секретируя ангиогенные факторы и регулируя сосудистое ремоделирование в нормальной беременности [30].

У женщин с ПВ нередко выявляются признаки патологического сосудистого перестроения: увеличение числа кровеносных сосудов, утолщение стенок спиральных артерий и неполная их трансформация [15]. Эти изменения предполагают связь между гиперпролиферацией uNK-клеток, нарушением васкуляризации и дефектами ремоделирования спиральных артерий. Повышенное содержание CD56⁺ uNK-клеток при ПВ подтверждено рядом исследований [31–33].

Однако данные литературы неоднозначны. Т. Michimata с соавт. показали, что количественные различия лимфоцитарных подгрупп не всегда коррелируют с исходом беременности [34]. Более детальный фенотипический анализ выявил, что при ПВ возрастает доля CD16⁺/CD56^{dim} uNK-клеток и снижается содержание CD16⁻/CD56^{bright} клеток [35]. Последняя популяция ассоциирована с выработкой цитокинов, таких как макрофагально-колониестимулирующий фактор (англ. macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), критически важных для трофобластического роста и плацентации. Снижение числа CD56^{bright} клеток может приводить к дефициту этих цитокинов и, как следствие, к плацентарной недостаточности.

Н. Li с соавт. показали, что интегрин CD49a, экспрессируемый на uNK-клетках, способствует их миграции к трофобласту, одновременно снижая цитотоксический потенциал за счет уменьшения экспрессии перфорина, гранзима В и IFN- γ [36]. W Guo с соавт. выявили пониженную экспрессию ингибирующего рецептора иммуноглобулиноподобных киллерных клеток 2DL4 (англ. killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL4, KIR2DL4) на uNK-клетках при ПВ [37], что может отражать сдвиг в сторону избыточной активации клеток.

В то же время проспективное наблюдательное исследование, включавшее 17 женщин с привычным невынашиванием, не выявило значимых различий в количестве и соотношении лимфоцитарных субпопуляций по сравнению с контрольной группой пациенток с мужским

фактором бесплодия [35]. Эти данные свидетельствуют, что в периимплантационном эндометрии при ПВ иммунологические маркеры не всегда имеют диагностическую ценность, и ключевым звеном патогенеза могут быть именно функциональные, а не количественные нарушения uNK-клеток.

Таким образом, патологическое сосудистое ремоделирование, возникающее вследствие дисбаланса активирующих и ингибирующих сигналов от uNK-клеток, рассматривается как одно из центральных звеньев патогенеза ПВ. Изучение фенотипа и функциональной активности этих клеток в эндометрии женщин с привычным невынашиванием открывает перспективы для разработки иммуномодулирующих терапевтических стратегий.

Преэклампсия / Preeclampsia

Преэклампсия – одно из наиболее значимых осложнений беременности, встречающееся в 5–8 % случаев во всем мире. Она характеризуется развитием артериальной гипертензии и протеинурии после 20-й недели гестации и ассоциируется с высоким риском материнской и перинатальной заболеваемости. Ряд исследований выявил связь между инфицированием *Helicobacter pylori* и поздним началом ПЭ [38]. Кроме того, установлена роль секретируемого кислого белка, богатого цистеином (англ. secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC), в патогенезе данного осложнения: снижение уровня SPARC при преэклампсии может указывать на его патогенетическую значимость и потенциальную терапевтическую ценность [39].

По данным В.А. Сроу с соавт., функциональная активность uNK-клеток является важным элементом успешного течения беременности, обеспечивая адекватное ремоделирование спиральных артерий [40]. Нарушение этой функции, в том числе вследствие искусственного или патологического подавления активности uNK-клеток, способствует формированию осложнений, связанных с нарушением васкуляризации плацентарного ложа [41]. Показано, что слабое взаимодействие между ингибирующим рецептором CD94/NKG2A и HLA-E на клетках трофобласта может приводить к недостаточной дифференцировке и численности uNK-клеток, что, в свою очередь, нарушает процессы сосудистого ремоделирования [42].

Снижение экспрессии активирующих рецепторов NKp30, NKp46 и NKp44 у женщин за 3–4 месяца до манифестации ПЭ может служить предиктором патологии [43]. Дополнительным механизмом считается повышенная секреция TGF- β децидуальными T-регуляторными клетками (англ. T-regulatory cells, Treg), что подавляет продукцию IFN- γ , IL-8 и CD107a uNK-клетками, снижая их цитотоксическую активность и ангиогенный потенциал [44]. Чрезмерное ингибирование uNK-клеток в зоне контакта с трофобластом

препятствует перестройке спиральных артерий и нарушает выработку факторов, способствующих формированию адекватного маточно-плацентарного кровотока.

Данные M. Du с соавт. свидетельствуют о том, что при ПЭ количество децидуальных NK-клеток (dNK) выше, чем при физиологическом течении беременности [45]. Несмотря на это, патогенетическая роль данного феномена до конца не определена. Механизмы, лежащие в основе ПЭ, остаются предметом дискуссий, что осложняет разработку точных диагностических и профилактических стратегий.

Врачи подчеркивают важность совершенствования скрининговых программ, однако до настоящего времени не выявлено достоверной связи между уровнем натрия в сыворотке и тяжестью заболевания. В то же время интеграция иммунологических подходов в стратегии профилактики представляется перспективным направлением [46].

Эндометриоз / Endometriosis

Эндометриоз – хроническое гормонозависимое заболевание, поражающее от 6 до 10 % женщин репродуктивного возраста и сопровождающееся хронической тазовой болью, дисменореей и бесплодием. Приблизительно у половины пациенток заболевание ассоциировано с нарушением фертильности. Диагностика эндометриоза, особенно на ранних стадиях, представляет значительные трудности вследствие полиморфизма клинических проявлений и отсутствия специфических биомаркеров [47].

Одним из направлений современных исследований является анализ экспрессии генов у пациенток, получающих терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), подавляющими продукцию эстрогенов [48]. Несмотря на то что общее количество NK-клеток у женщин с эндометриозом сопоставимо с таковым у здоровых, у бесплодных пациенток с этим заболеванием выявлено повышение экспрессии активирующих рецепторов на uNK-клетках, включая CD16⁺ и NKp46⁺ [49]. Кроме того, для эндометриоза характерно увеличение доли незрелых NK-клеток в эндометрии по сравнению с контролем [50].

Ключевым фактором, определяющим созревание NK-клеток, является фактор стволовых клеток (англ. stem cell factor, SCF). Исследования показали, что содержание SCF в эндометрии пациенток с эндометриозом снижено; при этом добавление SCF в условиях *in vitro* стимулирует дифференцировку незрелых NK-клеток в функционально зрелые формы. Поскольку зрелые uNK-клетки играют критическую роль в регуляции имплантации эмбриона и ремоделировании сосудов, дефицит SCF может способствовать нарушению фертильности, наблюдаемому при эндометриозе.

Таким образом, дисфункция uNK-клеток, обусловленная нарушением их созревания, рассматривается как одно из звеньев патогенеза бесплодия при эндометриозе. Терапевтическая коррекция уровня SCF представляется перспективным направлением для

разработки новых методов лечения, направленных на восстановление репродуктивной функции. Роль иммунных механизмов в патогенезе эндометриоза детально рассмотрена в обзоре Elma Pašalić [51].

Таблица 1. Патологии, связанные с изменением функции маточных НК-клеток.

Table 1. Pathologies associated with altered uterine NK cell function

Патология Pathology	Ключевые изменения uNK-клеток Key changes in uNK cells	Механизмы Mechanisms	Клиническое значение Clinical significance	Источник Reference
Привычный выкидыш Recurrent miscarriage	Повышение CD56 ⁺ uNK; увеличение CD16 ⁺ /CD56 ^{dim} , снижение CD16 ⁻ /CD56 ^{bright} , снижение M-CSF и GM-CSF Increased CD56 ⁺ uNK cell level; increased CD16 ⁺ /CD56 ^{dim} , decreased CD16 ⁻ /CD56 ^{bright} , reduced M-CSF and GM-CSF level	Дисбаланс ангиогенных и цитокиновых сигналов; снижение KIR2DL4; нарушение миграции к трофобласту (CD49a) Imbalanced of angiogenic and cytokine signals; reduced KIR2DL4; impaired migration towards trophoblast (CD49a)	Патологическое сосудистое ремоделирование, плацентарная недостаточность, потеря беременности Pathological vascular remodeling, placental insufficiency, pregnancy loss	[31–37]
Преэклампсия Preeclampsia	Снижение SPARC; ослабленное взаимодействие CD94/NKG2A–HLA-E; снижение NKp30, NKp44, NKp46; повышенная секреция TGF-β Reduced SPARC; downmodulated CD94/NKG2A–HLA-E interaction; decreased NKp30, NKp44, NKp46; increased TGF-β secretion	Нарушение сосудистого ремоделирования; снижение IFN-γ, IL-8 и CD107a; избыточное ингибирование uNK Impaired vascular remodeling; reduced IFN-γ, IL-8 and CD107a; excessive uNK inhibition	Недостаточный маточно-плацентарный кровоток; высокий риск осложнений беременности Altered uteroplacental blood flow; high pregnancy complication risk	[38–46]
Эндометриоз	Повышение CD16 ⁺ и NKp46 ⁺ ; увеличение доли незрелых NK; снижение SCF	Дефицит созревания НК; нарушение ангиогенеза и имплантации	Снижение фертильности, неудачи имплантации	[47–51]

Endometriosis	Increased CD16 ⁺ and NKp46 ⁺ ; higher percentage of immature NK; reduced SCF	Impaired NK maturation; defective angiogenesis and implantation	Reduced fertility, implantation failure	
---------------	--	---	---	--

Примечание: uNK – маточные NK-клетки; NK – натуральные киллеры; M-CSF – макрофагально-колониестимулирующий фактор; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующий фактор; KIR2DL4 – ингибирующий рецептор иммуноглобулиноподобного типа; CD – кластер дифференцировки; SPARC – секретируемый кислый белок богатый цистеином; HLA-E – неклассическая молекула главного комплекса гистосовместимости класса I; TGF- β – трансформирующий фактор роста бета; IFN- γ – интерферон гамма; IL – интерлейкин; SCF – фактор стволовых клеток.

Note: uNK – uterine NK cells; NK – natural killer cells; M-CSF – macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; KIR2DL4 – immunoglobulin-like family inhibitory receptor; CD – cluster of differentiation; SPARC – secreted protein acidic and rich in cysteine; HLA-E – non-classical major histocompatibility complex class I molecule; TGF- β – transforming growth factor beta; IFN- γ – interferon gamma; IL – interleukin; SCF – stem cell factor.

Терапевтическое значение маточных NK-клеток при нарушениях во время беременности / Therapeutic significance of uterine NK cells in pregnancy complications

Глюкокортикоиды / Glucocorticoids

Экспрессия глюкокортикоидных и эстрогеновых рецепторов β -типа (англ. beta-type estrogen receptors, ER- β) на uNK-клетках послужила основанием для предположения о потенциальной целесообразности применения стероидных препаратов в терапии ПВ [52]. Среди глюкокортикоидов предпочтение отдают преднизолону, поскольку он метаболизируется ферментом 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой в плаценте, что существенно ограничивает его проникновение к эмбриону и минимизирует возможное тератогенное действие [52].

В одном из клинических исследований назначение преднизолона привело к достоверному снижению доли CD56⁺ uNK-клеток в эндометрии – с 14 до 9 % ($p = 0,0004$). Препарат применялся как у пациенток с ПВ, так и у женщин с повторными неудачами имплантации (ПНИ) [53]. Однако результаты других работ оказались менее однозначными: хотя преднизолон действительно снижал уровень uNK-клеток, нормализация этого показателя не достигалась у всех пациенток, а положительного влияния на частоту наступления клинической беременности не наблюдалось.

Таким образом, существующие данные об эффективности глюкокортикоидной терапии при повышенном содержании uNK-клеток в контексте ПВ и ПНИ остаются противоречивыми. Это указывает на необходимость проведения более масштабных

рандомизированных исследований для определения клинической целесообразности и оптимальных схем применения преднизолона в данной категории пациенток.

Гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор / Granulocyte colony-stimulating factor

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) – цитокин, обладающий способностью стимулировать пролиферацию и дифференцировку гранулоцитов, а также модулировать иммунный ответ. В репродуктивной медицине он рассматривается как перспективный агент, способный повышать восприимчивость эндометрия и способствовать имплантации эмбриона, что особенно актуально у пациенток с ПНИ, связанными с нарушениями функции uNK-клеток [54].

Потенциальные механизмы действия G-CSF включают стимуляцию ангиогенеза, активацию репаративных процессов в эндометрии и модуляцию локального иммунного ответа. Тем не менее клинические данные остаются противоречивыми. Так, внутриматочное введение G-CSF у пациенток с ПНИ и нормальной толщиной эндометрия в одном из исследований не оказало значимого влияния на его толщину, частоту наступления клинической беременности или показатель живорождения [55].

Согласно обзору R.S. Bumbăsea с соавт., G-CSF в целом характеризуется благоприятным профилем безопасности [56]. Однако зафиксированы отдельные побочные эффекты: в клиническом исследовании, посвященном применению G-CSF у пар с привычным невынашиванием, в группе вмешательства был зарегистрирован один случай кожной сыпи и два случая лейкоцитоза, тогда как в группе плацебо отмечен один случай гестационной гипертензии. Существенных различий по срокам гестации на момент потери беременности, массе тела новорожденных и частоте врожденных пороков развития выявлено не было. Хромосомные аномалии обнаружены в одном случае в группе G-CSF и в двух случаях в группе плацебо [57].

Ряд работ, в частности исследования S. Arefi с соавт. [58] и C. Santjohanser с соавт. [59], демонстрируют потенциальную эффективность G-CSF у женщин с повторными необъяснимыми неудачами при экстракорпоральном оплодотворении. В этих исследованиях частота наступления беременности была статистически значимо выше у пациенток, получавших G-CSF, по сравнению с теми, кто не получал лечения или использовал альтернативные подходы.

В целом, G-CSF рассматривается как перспективный иммуномодулятор в терапии нарушений репродукции, однако для подтверждения его клинической эффективности и

оптимизации протоколов применения требуются крупные многоцентровые рандомизированные исследования.

Иммунные контрольные точки / Immune checkpoints

Как отмечалось ранее, повышение экспрессии активирующих рецепторов НК-клеток, включая NKp46, NKp44, NKp30 и CD16⁺, ассоциировано с усиленной продукцией перфорина и гранзима, что наблюдается у женщин с ПВ и эндометриозом. Это позволяет предположить, что блокада данных рецепторов с помощью специфических моноклональных антител может снизить частоту ПНИ и случаев бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

Другим перспективным направлением является применение SCF, способного стимулировать созревание НК-клеток при репродуктивных нарушениях. Однако при ПВ гиперактивность иммунных механизмов может иметь противоположный эффект: подавление экспрессии активирующих рецепторов (NKp44, NKp46, NKp30) и избыточная секреция TGF- β регуляторными Т-клетками препятствуют адекватному ремоделированию спиральных артерий матки. Это указывает на необходимость дальнейших исследований по таргетированному применению антител и цитокинов для модуляции активности uNK-клеток.

В клинической практике изучаются различные иммуномодулирующие подходы, включая лимфоцитарную иммунотерапию [12], ВВИГ, ингибиторы кальциневрина, антитела против фактор некроза опухоли (англ. tumor necrosis factor, TNF), внутривенные инфузии и применение G-CSF [20].

Особое внимание уделяется рецептору NKG2A (англ. natural killer group 2 member A receptor; рецептор натуральных киллеров группы 2, член А), генетически запрограммированному для взаимодействия с его лигандом – неклассической молекулой HLA-E, экспрессируемой на клетках трофобласта [27]. Взаимодействие NKG2A–HLA-E формирует фенотипически разнообразную популяцию uNK-клеток с повышенной функциональной активностью в специфических условиях [23]. Этот рецептор играет ключевую роль в регуляции активности маточных НК-клеток, обеспечивая оптимальный маточно-плацентарный кровоток, способствуя нормальному росту плода и благоприятно влияя на развитие центральной нервной системы [49].

Суммированные данные о терапевтическом значении uNK-клеток при нарушениях во время беременности представлены в **таблице 2**.

Таблица 2. Терапевтическое значение uNK-клеток при нарушениях во время беременности.

Table 2. Therapeutic significance of uNK cells in pregnancy disorders.

Терапевтический подход Therapeutic approach	Механизм действия Mechanism of action	Клинические эффекты Clinical effects	Побочные эффекты Side effects	Источник Reference
--	--	---	----------------------------------	-----------------------

Глюкокортикоиды (преднизолон) Glucocorticoids (prednisolone)	Связывание с глюкокортикоидн ыми рецепторами на uNK-клетках; снижение их количества (CD56 ⁺) в эндометрии Binding to glucocorticoid uNK cell receptors; decreased cell (CD56 ⁺) counts in the endometrium	Снижение уровня uNK-клеток; неоднозначное влияние на частоту клинической беременности Reduced uNK levels; inconsistent effect on clinical pregnancy rate	Минимальное воздействие на эмбрион за счет плацентарного метаболизма; противоречивые данные об эффективности Minimal embryo exposure due to placental metabolism; conflicting efficacy evidence	[52, 53]
Гранулоцитарный колониестимулиру ющий фактор (Granulocyte colony- stimulating factor	Стимуляция пролиферации и дифференцировки гранулоцитов; модуляция иммунного ответа; ангиогенез Stimulation of granulocyte proliferation and differentiation; immune modulation; angiogenesis	Повышение восприимчивости эндометрия; возможный рост частоты беременности при ПНИ Improved endometrial receptivity; potential rise in pregnancy rates upon RIF	Редко: кожная сыпь, лейкоцитоз; изолированные случаи гестационной гипертензии Rare: skin rash, leukocytosis; occasional gestational hypertension	[54–59]
Иммунные контрольные точки (моноклональные антитела к NKp46/NKp44/NKp 30/CD16 ⁺) Immune checkpoints (monoclonal antibodies to NKp46/NKp44/NKp 30/CD16 ⁺)	Блокада активирующих рецепторов NK- клеток; снижение продукции перфорина и гранзима Blockade of activating NK cell receptors; decreased perforin and granzyme production	Потенциальное снижение ПНИ и бесплодия при эндометриозе Potential reduction in RIF and endometriosis-asso ciated infertility	Не установлены; необходимы клинические исследования Not established; clinical studies required	[20, 23, 27, 49]
Фактор стволовых клеток Stem cell factor	Стимуляция созревания NK- клеток Promoted NK cell maturation	Восстановление функции uNK- клеток при репродуктивных нарушениях (экспериментальн ые данные) Restored uNK cell function in reproductive disorders	Не установлены Not established	[20]

		(experimental data)		
Взаимодействие NKG2A–HLA-E (рецептор–лиганд)	Регуляция активности uNK; оптимизация маточно-плацентарного кровотока; поддержка роста и развития плода	Поддержка нормальной плацентации и развития ЦНС плода	Не установлены	[23, 27, 49]
NKG2A–HLA-E interaction (receptor–ligand)	Regulated uNK activity; optimized uteroplacental blood flow; promoted fetal growth and development	Promoted normal placentation and fetal CNS development	Not established	

Примечание: NK – естественные киллеры; uNK – маточные естественные киллеры; pNK – периферические естественные киллеры; CD — кластер дифференцировки; ПНИ – повторные неудачи имплантации; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; SCF – фактор стволовых клеток; TNF – фактор некроза опухоли; HLA-E – антиген лейкоцитов человека E; ЦНС – центральная нервная система.

Note: NK – natural killer cells; uNK – uterine natural killer cells; pNK – peripheral natural killer cells; CD – cluster of differentiation; RIF – repeated implantation failure; G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; SCF – stem cell factor; HLA-E – human leukocyte antigen E; CNS – central nervous system.

Клиническая применимость иммуномодулирующих подходов, направленных на uNK-клетки / Clinical applicability of immunomodulatory uNK cell-targeting approaches

На сегодняшний день терапевтические стратегии, воздействующие на uNK-клетки, можно условно разделить на уже апробированные в клинической практике и находящиеся на доклинической стадии разработки. Их внедрение в акушерскую и репродуктивную медицину сопряжено с рядом как перспектив, так и ограничений.

Глюкокортикоиды относятся к наиболее доступным иммуномодуляторам, прошедшим клиническую апробацию при ПВ и ПНИ [52, 53]. Уровень доказательности остается умеренным (C), поскольку доступные исследования – в основном малые рандомизированные контролируемые исследования и наблюдательные серии. Главные ограничения – вариабельность эффекта в зависимости от исходного иммунного профиля пациентки и потенциальные системные побочные явления при длительном применении.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор изучается как средство улучшения рецептивности эндометрия, преимущественно у пациенток с ПНИ [54, 58, 59]. По уровню доказательности относится к категории В–С: отдельные исследования демонстрируют рост частоты наступления беременности, однако воспроизводимость результатов остается проблемой [55]. Основной вопрос клинической применимости – необходимость точного отбора кандидатов для терапии.

Внутривенный иммуноглобулин рассматривается как вариант при иммунозависимых формах нарушения фертильности, в том числе на фоне повышенной активности NK-клеток [20]. Несмотря на многолетний опыт использования в смежных областях (трансплантология, аутоиммунные заболевания), в репродуктивной медицине доказательная база ограничена небольшими сериями и открытыми исследованиями. Ключевое ограничение – высокая стоимость и отсутствие стандартизованных схем.

Фактор стволовых клеток [20] и иммунные контрольные точки (моноклональные антитела к активирующим рецепторам NK) [20, 23, 27, 49] относятся к перспективным направлениям, находящимся на доклиническом этапе. Их клиническая ценность пока не подтверждена, но теоретический потенциал высок при условии разработки безопасных и селективных средств. Основные барьеры – отсутствие данных о долгосрочной безопасности и непредсказуемость системного иммунного ответа.

Таргетирование взаимодействия NKG2A–HLA-E [23, 27, 49] выделяется как фундаментально обоснованный механизм оптимизации маточно-плацентарного кровотока и ремоделирования спиральных артерий. На данном этапе речь идет о концепции, подтвержденной экспериментальными и наблюдательными данными. Для клинической практики необходимы средства, способные избирательно модулировать этот путь без риска системного иммунодепрессивного эффекта.

В целом, клиническая применимость большинства стратегий ограничена недостатком масштабных рандомизированных исследований, гетерогенностью исследуемых популяций и отсутствием единых критериев отбора пациенток. Для интеграции этих подходов в стандарты лечения необходима стандартизация протоколов, разработка валидированных биомаркеров ответа и четкая оценка профиля безопасности.

Направления будущих исследований и ограничения существующих методов / Future research directions and limitations of existing methods

Несмотря на существенный прогресс в понимании роли uNK в нормальной и патологической беременности [10, 28, 40], остается ряд нерешенных вопросов, ограничивающих клиническое применение полученных знаний. Одним из ключевых направлений будущих исследований является углубленное изучение фенотипической и функциональной гетерогенности uNK-клеток [12, 15], включая их подтиповую классификацию, динамику в разные фазы менструального цикла и гестации, а также межиндивидуальные вариации, обусловленные генетическими и эпигенетическими факторами [42]. Особое значение имеет расшифровка молекулярных механизмов взаимодействия uNK-клеток с трофобластом, эндотелием и другими клетками децидуальной ткани, включая роль сигнальных путей, регулируемых цитокинами, хемокинами и

иммуноглобулиноподобными рецепторами киллерных клеток (англ. killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR) [43, 49].

Необходимы многоцентровые проспективные исследования с участием больших клинических когорт для оценки прогностической ценности количественных и функциональных показателей uNK-клеток при различных осложнениях беременности, включая привычное невынашивание, ПЭ и бесплодие, ассоциированное с эндометриозом [35, 40, 49]. Важным направлением остается разработка стандартизированных протоколов выделения, фенотипирования и функционального тестирования uNK-клеток, что позволит повысить воспроизводимость результатов и обеспечить их клиническую интерпретируемость [15].

Существующие методы оценки uNK-клеток имеют ряд ограничений. Во-первых, большинство данных получено из биопсий эндометрия в неполные репрезентативные сроки гестации или в циклах без беременности [12], что может не отражать физиологическое состояние в период имплантации. Во-вторых, количественные параметры часто не коррелируют с клиническими исходами [34, 35], что указывает на необходимость функциональной оценки клеток, включая их цитотоксическую активность, продукцию ангиогенных факторов и взаимодействие с другими иммунными популяциями [28]. В-третьих, влияние системных факторов, таких как гормональный статус, хроническое воспаление и инфекционные агенты на функциональное состояние uNK-клеток остается недостаточно изученным [38, 39].

Будущие исследования также должны быть направлены на разработку целевых иммуномодулирующих подходов, способных корректировать дисбаланс между активирующими и ингибирующими сигналами в популяции uNK-клеток [42, 43], а также на интеграцию полученных данных в персонализированные протоколы вспомогательных репродуктивных технологий [49].

Заключение / Conclusion

Представленные в обзоре данные подтверждают ключевую роль uNK-клеток в обеспечении физиологического течения беременности. Все больше доказательств указывает на то, что оптимальный фенотип этих клеток, сбалансированная экспрессия активирующих и ингибирующих рецепторов, а также их функциональная активность напрямую влияют на успешную имплантацию и формирование адекватного маточно-плацентарного кровотока.

Несмотря на ограниченную цитотоксическую активность, uNK-клетки выполняют критически важные регуляторные функции. Чрезмерное их подавление может нарушать процессы ремоделирования спиральных артерий и трофобластической инвазии, тогда как гиперактивация способна приводить к повреждению имплантированного эмбриона. В этих

механизмах значительную роль играют цитокины, факторы роста и молекулы адгезии, формирующие специфическую микросреду децидуальной ткани.

Нарушения регуляции uNK-клеток, а также аномальная экспрессия ключевых факторов связаны с развитием таких осложнений, как повторная потеря беременности, ПЭ и эндометриоз. Таргетированная модуляция активности uNK-клеток с использованием иммунобиологических препаратов, цитокинов и моноклональных антител представляет собой перспективное направление для профилактики и лечения осложнений беременности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 14.08.2025. В доработанном виде: 18.09.2025. Принята к печати: 01.10.2025. Опубликована онлайн: 03.10.2025.	Received: 14.08.2025. Revision received: 18.09.2025. Accepted: 01.10.2025. Published online: 03.10.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Куст А.В., Воронин Д.Н. Анализ дифференцировки периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(3):38–44. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210305>.
2. Галкина Д.Е., Макаренко Т.А., Окладников Д.В. Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022;77(1):13–24. <https://doi.org/10.15690/vramn1507>.

3. Ticconi C., Di Simone N., Campagnolo L., Fazleabas A. Clinical consequences of defective decidualization. *Tissue Cell*. 2021;72:101586. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101586>.
4. Saribas G.S., Akarca Dizakar O., Ozogul C. et al. Ellagic acid increases implantation rates with its antifibrotic effect in the rat model of intrauterine adhesion. *Pathol Res Pract*. 2023;246:154499. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154499>.
5. Марьин А.А., Танцерева И.Г., Большаков В.В., Коломиец Н.Э. Лекарственные растения в коррекции климактерических расстройств. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(1):80–90.
6. Arck P.C., Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med*. 2013;19(5):548–56. <https://doi.org/10.1038/nm.3160>.
7. Vacca P., Vitale C., Montaldo E. et al. CD34+ hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(6):2402–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016257108>.
8. Acar N., Ustunel I., Demir R. Uterine natural killer (uNK) cells and their missions during pregnancy: a review. *Acta Histochem*. 2011;113(2):82–91. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2009.12.001>.
9. Kopcow H.D., Allan D.S., Chen X. et al. Human decidual NK cells form immature activating synapses and are not cytotoxic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(43):15563–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507835102>.
10. Huhn O., Zhao X., Esposito L. et al. How do uterine natural killer and innate lymphoid cells contribute to successful pregnancy? *Front Immunol*. 2021;12:607669. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.607669>.
11. Zhang X., Wei H. Role of decidual natural killer cells in human pregnancy and related pregnancy complications. *Front Immunol*. 2021;12:728291. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.728291>.
12. Chao K.H., Yang Y.S., Ho H.N. et al. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 1995;34(5):274–80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1995.tb00953.x>.
13. King A., Birkby C., Loke Y.W. Early human decidual cells exhibit NK activity against the K562 cell line but not against first trimester trophoblast. *Cell Immunol*. 1989;118(2):337–44. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(89\)90382-1](https://doi.org/10.1016/0008-8749(89)90382-1).
14. Doisne J.M., Balmas E., Boulenouar S. et al. Composition, development, and function of uterine innate lymphoid cells. *J Immunol*. 2015;195(8):3937–45. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500689>.

15. Sojka D.K., Yang L., Plougastel-Douglas B. et al. Cutting edge: local proliferation of uterine tissue-resident NK cells during decidualization in mice. *J Immunol.* 2018;201(9):2551-2556. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800651>.
16. Sojka D.K., Yang L., Yokoyama W.M. Uterine natural killer cells. *Front Immunol.* 2019;10:960. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00960>.
17. Gamliel M., Goldman-Wohl D., Isaacson B. et al. Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies. *Immunity.* 2018;48(5):951–962.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.030>.
18. Prefumo F., Ganapathy R., Thilaganathan B., Sebire N.J. Influence of parity on first trimester endovascular trophoblast invasion. *Fertil Steril.* 2006;85(4):1032–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.09.055>.
19. Ashkar A.A., Di Santo J.P., Croy B.A. Interferon gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy. *J Exp Med.* 2000;192(2):259–70. <https://doi.org/10.1084/jem.192.2.259>.
20. Ruiz J.E., Kwak J.Y., Baum L. et al. Effect of intravenous immunoglobulin G on natural killer cell cytotoxicity in vitro in women with recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol.* 1996;31(1–2):125–41. [https://doi.org/10.1016/0165-0378\(96\)00969-2](https://doi.org/10.1016/0165-0378(96)00969-2).
21. Kuroda K., Venkatakrishnan R., James S. et al. Elevated periimplantation uterine natural killer cell density in human endometrium is associated with impaired corticosteroid signaling in decidualizing stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4429–37. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1977>.
22. Wilkens J., Male V., Ghazal P. et al. Uterine NK cells regulate endometrial bleeding in women and are suppressed by the progesterone receptor modulator asoprisnil. *J Immunol.* 2013;191(5):2226–35. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300958>.
23. Kalkunte S.S., Mselle T.F., Norris W.E. et al. Vascular endothelial growth factor C facilitates immune tolerance and endovascular activity of human uterine NK cells at the maternal-fetal interface. *J Immunol.* 2009;182(7):4085–92. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803769>.
24. Zhou Y., Fisher S.J., Janatpour M. et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest.* 1997;99(9):2139–51. <https://doi.org/10.1172/JCI119387>.
25. Co E.C., Gormley M., Kapidzic M. et al. Maternal decidual macrophages inhibit NK cell killing of invasive cytotrophoblasts during human pregnancy. *Biol Reprod.* 2013;88(6):155. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.099465>.

26. Liu Y., Gao S., Zhao Y. et al. Decidual natural killer cells: a good nanny at the maternal-fetal interface during early pregnancy. *Front Immunol.* 2021;12:663660. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663660>.
27. King A., Allan D.S., Bowen M. et al. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol.* 2000;30(6):1623–31. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200006\)30:6<1623::AID-IMMU1623>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200006)30:6<1623::AID-IMMU1623>3.0.CO;2-M).
28. Shojaei Z., Jafarpour R., Mehdizadeh S. et al. Functional prominence of natural killer cells and natural killer T cells in pregnancy and infertility: a comprehensive review and update. *Pathol Res Pract.* 2022;238:154062. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154062>.
29. Martin P., Gurevich D.B. Macrophage regulation of angiogenesis in health and disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;119:101–10. <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2021.06.010>.
30. Li X.F., Charnock-Jones D.S., Zhang E. et al. Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1823–34. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7418>.
31. El-Azzamy H., Dambaeva S.V., Katukurundage D. et al. Dysregulated uterine natural killer cells and vascular remodeling in women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(4):e13024. <https://doi.org/10.1111/aji.13024>.
32. Quenby S., Kalumbi C., Bates M. et al. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2005;84(4):980–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.012>.
33. Tuckerman E., Mariee N., Prakash A. et al. Uterine natural killer cells in peri-implantation endometrium from women with repeated implantation failure after IVF. *J Reprod Immunol.* 2010;87(1–2):60–6. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.07.001>.
34. Michimata T., Ogasawara M.S., Tsuda H. et al. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2002;47(4):196–202. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01048.x>.
35. Lachapelle M.H., Miron P., Hemmings R., Roy D.C. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol.* 1996;156(10):4027–34.
36. Li H., Hou Y., Zhang S. et al. CD49a regulates the function of human decidual natural killer cells. *Am J Reprod Immunol.* 2019;81(4):e13101. <https://doi.org/10.1111/aji.13101>
37. Guo W., Fang L., Li B. et al. Decreased human leukocyte antigen-G expression by miR-133a contributes to impairment of proinvasion and proangiogenesis functions of decidual NK cells. *Front Immunol.* 2017;8:741. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00741>.

38. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и экстрагастроуденальные заболевания. *Терапевтический архив*. 2015;87(8):103–10. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015878103-110>.
39. Tossetta G., Fantone S., Giannubilo S.R. et al. Pre-eclampsia onset and SPARC: a possible involvement in placenta development. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):6091–8. <https://doi.org/10.1002/jcp.27344>.
40. Croy B.A., van den Heuvel M.J., Borzychowski A.M., Tayade C. Uterine natural killer cells: a specialized differentiation regulated by ovarian hormones. *Immunol Rev*. 2006;214:161–85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2006.00447.x>.
41. Kieckbusch J., Gaynor L.M., Moffett A., Colucci F. MHC-dependent inhibition of uterine NK cells impedes fetal growth and decidual vascular remodelling. *Nat Commun*. 2014;5:3359. <https://doi.org/10.1038/ncomms4359>.
42. Moffett A., Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2015;30(7):1519–25. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev098>.
43. Fukui A., Funamizu A., Yokota M. et al. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2011;90(1):105–10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.04.006>.
44. Zhang J., Dunk C.E., Shynlova O. et al. TGFβ1 suppresses the activation of distinct dNK subpopulations in preeclampsia. *EBioMedicine*. 2019;39:531–9. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.015>.
45. Du M., Wang W., Huang L. et al. Natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia: a double-edged sword. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(6):1028–35. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1740675>.
46. Saghafian Larijani S., Biglari E., Biglarifar R. The correlation between serum sodium levels and preeclampsia severity in pregnant women: a cross-sectional study. *J Renal Inj Prev*. 2025;14(4):e38440. <https://doi.org/10.34172/jrip.2025.38440>.
47. Габидуллина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабутдинова Т.Н. и др. Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности. *Гинекология*. 2021;23(1):12–7. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200477>.
48. Pant A., Moar K., Arora T.K., Maurya P.K. Implication of biosignatures in the progression of endometriosis. *Pathol Res Pract*. 2024;254:155103. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155103>.
49. Giuliani E., Parkin K.L., Lessey B.A. et al. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(3):262–9. <https://doi.org/10.1111/aji.12259>.

50. Thiruchelvam U., Wingfield M., O'Farrelly C. Increased uNK progenitor cells in Women with endometriosis and Infertility are associated with low levels of endometrial stem cell factor. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(4):493–502. <https://doi.org/10.1111/aji.12486>.
51. Pašalić E., Tambuwala M.M., Hromić-Jahjefendić A. Endometriosis: classification, pathophysiology, and treatment options. *Pathol Res Pract.* 2023;251:154847. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154847>.
52. Tang A.W., AlfIREVIC Z., Turner M.A. et al. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1743–52. <https://doi.org/10.1093/humrep/det117>.
53. Quenby S., Kalumbi C., Bates M. et al. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2005;84(4):980–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.012>.
54. Yang Y., Ru H., Zhang S. et al. The effect of granulocyte colony-stimulating factor on endometrial receptivity of implantation failure mouse. *Reprod Sci.* 2025;32(1):200–17. <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01527-6>.
55. Kalem Z., Namli Kalem M., Bakirarar B. et al. Intrauterine G-CSF administration in recurrent implantation failure (RIF): An Rct. *Sci Rep.* 2020;10(1):5139. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61955-7>.
56. Bumbăcea R.S., Udrea M.R., Ali S., Bojincă V.C. Balancing benefits and risks: a literature review on hypersensitivity reactions to human G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor). *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4807. <https://doi.org/10.3390/ijms25094807>.
57. Scarpellini F., Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2703–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep240>.
58. Arefi S., Fazeli E., Esfahani M. et al. Granulocyte-colony stimulating factor may improve pregnancy outcome in patients with history of unexplained recurrent implantation failure: an RCT. *Int J Reprod Biomed.* 2018;16(5):299–304.
59. Santjohanser C., Knieper C., Franz C. et al. Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2013;61(2):159–64. <https://doi.org/10.1007/s00005-012-0212-z>.

References:

1. Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I., Kust A.V., Voronin D.N. Analysis of the differentiation of peripheral B-lymphocytes in pregnant women with a habitual miscarriage. [Analiz differencirovki perifericheskikh B-limfocitov u zhenshchin s ugrozhayushchim

- samoproizvol'nym vykidyshe i privychnym nevynashivaniem beremennosti v anamneze]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2021;41(3):38–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210305>.
2. Galkina D.E., Makarenko T.A., Okladnikov D.V. Immunological aspects of normal and pathological pregnancy. [Immunologicheskie aspekty normal'noj i patologicheski protekayushchej beremennosti]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2022;77(1):13–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1507>.
 3. Ticconi C., Di Simone N., Campagnolo L., Fazleabas A. Clinical consequences of defective decidualization. *Tissue Cell*. 2021;72:101586. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101586>.
 4. Saribas G.S., Akarca Dizakar O., Ozogul C. et al. Ellagic acid increases implantation rates with its antifibrotic effect in the rat model of intrauterine adhesion. *Pathol Res Pract*. 2023;246:154499. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154499>.
 5. Mar'in A.A., Tantsereva I.G., Bolshakov V.V., Kolomiets N.E. Medicinal plants in correction of menopausal and postmenopausal disorders. [Lekarstvennye rasteniya v korrekcii klimaktericheskikh rasstrojstv]. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina*. 2019;4(1):80–90. (In Russ.).
 6. Arck P.C., Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med*. 2013;19(5):548–56. <https://doi.org/10.1038/nm.3160>.
 7. Vacca P., Vitale C., Montaldo E. et al. CD34+ hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(6):2402–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016257108>.
 8. Acar N., Ustunel I., Demir R. Uterine natural killer (uNK) cells and their missions during pregnancy: a review. *Acta Histochem*. 2011;113(2):82–91. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2009.12.001>.
 9. Kopcow H.D., Allan D.S., Chen X. et al. Human decidual NK cells form immature activating synapses and are not cytotoxic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(43):15563–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507835102>.
 10. Huhn O., Zhao X., Esposito L. et al. How do uterine natural killer and innate lymphoid cells contribute to successful pregnancy? *Front Immunol*. 2021;12:607669. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.607669>.
 11. Zhang X., Wei H. Role of decidual natural killer cells in human pregnancy and related pregnancy complications. *Front Immunol*. 2021;12:728291. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.728291>.
 12. Chao K.H., Yang Y.S., Ho H.N. et al. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion.

- Am J Reprod Immunol.* 1995;34(5):274–80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1995.tb00953.x>.
13. King A., Birkby C., Loke Y.W. Early human decidual cells exhibit NK activity against the K562 cell line but not against first trimester trophoblast. *Cell Immunol.* 1989;118(2):337–44. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(89\)90382-1](https://doi.org/10.1016/0008-8749(89)90382-1).
 14. Doisne J.M., Balmas E., Boulenouar S. et al. Composition, development, and function of uterine innate lymphoid cells. *J Immunol.* 2015;195(8):3937–45. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500689>.
 15. Sojka D.K., Yang L., Plougastel-Douglas B. et al. Cutting edge: local proliferation of uterine tissue-resident NK cells during decidualization in mice. *J Immunol.* 2018;201(9):2551–2556. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800651>.
 16. Sojka D.K., Yang L., Yokoyama W.M. Uterine natural killer cells. *Front Immunol.* 2019;10:960. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00960>.
 17. Gamliel M., Goldman-Wohl D., Isaacson B. et al. Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies. *Immunity.* 2018;48(5):951–962.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.030>.
 18. Prefumo F., Ganapathy R., Thilaganathan B., Sebire N.J. Influence of parity on first trimester endovascular trophoblast invasion. *Fertil Steril.* 2006;85(4):1032–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.09.055>.
 19. Ashkar A.A., Di Santo J.P., Croy B.A. Interferon gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy. *J Exp Med.* 2000;192(2):259–70. <https://doi.org/10.1084/jem.192.2.259>.
 20. Ruiz J.E., Kwak J.Y., Baum L. et al. Effect of intravenous immunoglobulin G on natural killer cell cytotoxicity in vitro in women with recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol.* 1996;31(1–2):125–41. [https://doi.org/10.1016/0165-0378\(96\)00969-2](https://doi.org/10.1016/0165-0378(96)00969-2).
 21. Kuroda K., Venkatakrishnan R., James S. et al. Elevated periimplantation uterine natural killer cell density in human endometrium is associated with impaired corticosteroid signaling in decidualizing stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4429–37. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1977>.
 22. Wilkens J., Male V., Ghazal P. et al. Uterine NK cells regulate endometrial bleeding in women and are suppressed by the progesterone receptor modulator asoprisnil. *J Immunol.* 2013;191(5):2226–35. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300958>.
 23. Kalkunte S.S., Mselle T.F., Norris W.E. et al. Vascular endothelial growth factor C facilitates immune tolerance and endovascular activity of human uterine NK cells at the

- maternal-fetal interface. *J Immunol.* 2009;182(7):4085–92. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803769>.
24. Zhou Y., Fisher S.J., Janatpour M. et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest.* 1997;99(9):2139–51. <https://doi.org/10.1172/JCI119387>.
 25. Co E.C., Gormley M., Kapidzic M. et al. Maternal decidual macrophages inhibit NK cell killing of invasive cytotrophoblasts during human pregnancy. *Biol Reprod.* 2013;88(6):155. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.099465>.
 26. Liu Y., Gao S., Zhao Y. et al. Decidual natural killer cells: a good nanny at the maternal-fetal interface during early pregnancy. *Front Immunol.* 2021;12:663660. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663660>.
 27. King A., Allan D.S., Bowen M. et al. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol.* 2000;30(6):1623–31. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200006\)30:6<1623::AID-IMMU1623>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200006)30:6<1623::AID-IMMU1623>3.0.CO;2-M).
 28. Shojaei Z., Jafarpour R., Mehdizadeh S. et al. Functional prominence of natural killer cells and natural killer T cells in pregnancy and infertility: a comprehensive review and update. *Pathol Res Pract.* 2022;238:154062. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154062>.
 29. Martin P., Gurevich D.B. Macrophage regulation of angiogenesis in health and disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;119:101–10. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.06.010>.
 30. Li X.F., Charnock-Jones D.S., Zhang E. et al. Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1823–34. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7418>.
 31. El-Azzamy H., Dambaeva S.V., Katukurundage D. et al. Dysregulated uterine natural killer cells and vascular remodeling in women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(4):e13024. <https://doi.org/10.1111/aji.13024>.
 32. Quenby S., Kalumbi C., Bates M. et al. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2005;84(4):980–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.012>.
 33. Tuckerman E., Mariee N., Prakash A. et al. Uterine natural killer cells in peri-implantation endometrium from women with repeated implantation failure after IVF. *J Reprod Immunol.* 2010;87(1–2):60–6. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.07.001>.
 34. Michimata T., Ogasawara M.S., Tsuda H. et al. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2002;47(4):196–202. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01048.x>.

35. Lachapelle M.H., Miron P., Hemmings R., Roy D.C. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol.* 1996;156(10):4027–34.
36. Li H., Hou Y., Zhang S. et al. CD49a regulates the function of human decidual natural killer cells. *Am J Reprod Immunol.* 2019;81(4):e13101. <https://doi.org/10.1111/aji.13101>
37. Guo W., Fang L., Li B. et al. Decreased human leukocyte antigen-G expression by miR-133a contributes to impairment of proinvasion and proangiogenesis functions of decidual NK cells. *Front Immunol.* 2017;8:741. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00741>.
38. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheriavyi Iu A. Helicobacter pylori infection and extragastrointestinal diseases. [Lekarstvennye rasteniya v korrekcii klimaktericheskikh rasstrojstv]. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina.* 2015;87(8):103–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh2015878103-110>.
39. Tossetta G., Fantone S., Giannubilo S.R. et al. Pre-eclampsia onset and SPARC: a possible involvement in placenta development. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):6091–8. <https://doi.org/10.1002/jcp.27344>.
40. Croy B.A., van den Heuvel M.J., Borzychowski A.M., Tayade C. Uterine natural killer cells: a specialized differentiation regulated by ovarian hormones. *Immunol Rev.* 2006;214:161–85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2006.00447.x>.
41. Kieckbusch J., Gaynor L.M., Moffett A., Colucci F. MHC-dependent inhibition of uterine NK cells impedes fetal growth and decidual vascular remodelling. *Nat Commun.* 2014;5:3359. <https://doi.org/10.1038/ncomms4359>.
42. Moffett A., Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2015;30(7):1519–25. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev098>.
43. Fukui A., Funamizu A., Yokota M. et al. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2011;90(1):105–10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.04.006>.
44. Zhang J., Dunk C.E., Shynlova O. et al. TGFβ1 suppresses the activation of distinct dNK subpopulations in preeclampsia. *EBioMedicine.* 2019;39:531–9. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.015>.
45. Du M., Wang W., Huang L. et al. Natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia: a double-edged sword. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(6):1028–35. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1740675>.
46. Saghaian Larijani S., Biglari E., Biglarifar R. The correlation between serum sodium levels and preeclampsia severity in pregnant women: a cross-sectional study. *J Renal Inj Prev.* 2025;14(4):e38440. <https://doi.org/10.34172/jrip.2025.38440>.

47. Gabidullina R.I., Koshelnikova E.A., Shigabutdinova T.N. et al. Endometriosis: impact on fertility and pregnancy outcomes [Endometrioiz: vliyanie na fertil'nost' i iskhody beremennosti]. *Ginekologiya*. 2021;23(1):12–7. (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200477>.
48. Pant A., Moar K., Arora T.K., Maurya P.K. Implication of biosignatures in the progression of endometriosis. *Pathol Res Pract*. 2024;254:155103.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155103>.
49. Giuliani E., Parkin K.L., Lessey B.A. et al. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(3):262–9. <https://doi.org/10.1111/aji.12259>.
50. Thiruchelvam U., Wingfield M., O'Farrelly C. Increased uNK progenitor cells in Women with endometriosis and Infertility are associated with low levels of endometrial stem cell factor. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(4):493–502. <https://doi.org/10.1111/aji.12486>.
51. Pašalić E., Tambuwala M.M., Hromić-Jahjefendić A. Endometriosis: classification, pathophysiology, and treatment options. *Pathol Res Pract*. 2023;251:154847.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154847>.
52. Tang A.W., Alfrevic Z., Turner M.A. et al. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1743–52.
<https://doi.org/10.1093/humrep/det117>.
53. Quenby S., Kalumbi C., Bates M. et al. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2005;84(4):980–4.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.012>.
54. Yang Y., Ru H., Zhang S. et al. The effect of granulocyte colony-stimulating factor on endometrial receptivity of implantation failure mouse. *Reprod Sci*. 2025;32(1):200–17.
<https://doi.org/10.1007/s43032-024-01527-6>.
55. Kalem Z., Namli Kalem M., Bakirarar B. et al. Intrauterine G-CSF administration in recurrent implantation failure (RIF): An Rct. *Sci Rep*. 2020;10(1):5139.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-61955-7>.
56. Bumbăcea R.S., Udrea M.R., Ali S., Bojincă V.C. Balancing benefits and risks: a literature review on hypersensitivity reactions to human G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor). *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4807. <https://doi.org/10.3390/ijms25094807>.
57. Scarpellini F., Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2703–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep240>.

58. Arefi S., Fazeli E., Esfahani M. et al. Granulocyte-colony stimulating factor may improve pregnancy outcome in patients with history of unexplained recurrent implantation failure: an RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2018;16(5):299–304.
59. Santjohanser C., Knieper C., Franz C. et al. Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013;61(2):159–64. <https://doi.org/10.1007/s00005-012-0212-z>.

Сведения об авторах / About the authors:

Джегутанов Амир Арсенович / Amir A. Dzhegutanov. E-mail: dzhegutanov.amir1@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1748-9411>.

Шерышева Кристина Андреевна / Kristina A. Sherysheva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1459-7946>.

Муталипов Алмаз Русланович / Almaz R. Mutalipov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1990-538X>.

Ахкамова Лейсан Алмазовна / Leysan A. Akhkamova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2010-018X>.

Гимазетдинова Ралина Флюоровна / Ralina F. Gimazetdinova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4243-3751>.

Пяткова Алина Владимировна / Alina V. Pyatkova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4002-3650>.

Левытченкова Екатерина Николаевна / Ekaterina N. Levytchenkova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3093-517X>.

Галеев Вадим Димович / Vadim D. Galeev. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9170-9508>.

Ли Виктория / Victoria Li. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5729-5834>.

Зырянов Александр Владиславович / Aleksandr V. Zyryanov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0288-6775>.

Чарыева Сельби / Selbi Charyeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4637-574X> Тел. 79028409442

Абосов Мирзоумархон Анварджонович / Mirzoumarkhon A. Abosov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3056-5955>.

Идрисов Айнур Ильдарович / Ainur I. Idrisov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6551-6032>.

Крицына Виктория Ильинична / Victoria I. Kritsyna. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8067-1980>.