

ДИСБАЛАНС В СИСТЕМЕ «ЦИТОКИНОВАЯ СЕТЬ – РЕГУЛЯТОРНО-ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ» ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ БЕСПЛОДИЯ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

**Зорина В.Н., Лихачева В.В., Зорина Р.М., Баженова Л.Г.,
Третьякова Т.В., Архипова С.В., Ренге Л.В., Зорин Н.А.**

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Резюме. При лечении хронического бесплодия эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не превышает 40%. Важнейшей задачей является изучение патогенетических механизмов, выявление и коррекция факторов, отрицательно влияющих на прогноз наступления и исход ожидаемой беременности. Известно, что гиперсекреция цитокинов препятствует имплантации, однако их взаимосвязь с иммунорегуляторными белками при различных видах бесплодия мало изучена.

Цель исследования: изучение изменений содержания цитокинов (IL-8, IL-6, TNF α , IFN γ), лактоферрина и α 2-макроглобулина в фолликулярной жидкости и венозной крови женщин с бесплодием различного генеза, для оценки их влияния на результаты программ ЭКО.

Изученные показатели определялись в образцах, полученных в день проведения трансвагинальной пункции фолликулов у 28 бесплодных с наружным генитальным эндометриозом, 38 – с хроническим эндометритом, 31 – с синдромом поликистозных яичников, 25 с аденомиозом, а также у группы сравнения (37 женщин с «чистым» трубным фактором бесплодия). По результатам ЭКО женщины были ретроспективно разделены на забеременевших и незабеременевших.

Установлено, что при наружном генитальном эндометриозе в фолликулярной жидкости и крови снижено содержание хемоаттрактанта IL-8 и модулирующего его синтез лактоферрина, обладающего антипролиферативной активностью. При трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом, выявлено повышение концентрации провоспалительного TNF α и лактоферрина в крови незабеременевших, свидетельствующее о наличии скрытого воспаления. У женщин с синдромом

Адрес для переписки:

*Зорина Вероника Николаевна
Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей
654005, Россия, Кемеровская обл., г. Новокузнецк,
пр. Строителей, 5.
Тел.: 8 (3843) 45-84-18.
E-mail: macroglobulin@yandex.ru*

Address for correspondence:

*Zorina Veronika N.
Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical
Education
654005, Russian Federation, Kemerovo Region, Novokuznetsk,
Stroiteley ave, 5.
Phone: 7 (3843) 45-84-18.
E-mail: macroglobulin@yandex.ru*

Образец цитирования:

*В.Н. Зорина, В.В. Лихачева, Р.М. Зорина,
Л.Г. Баженова, Т.В. Третьякова, С.В. Архипова,
Л.В. Ренге, Н.А. Зорин «Дисбаланс в системе
«цитокиновая сеть – регуляторно-транспортные
белки» при различных видах бесплодия в программах
экстракорпорального оплодотворения» // Медицинская
иммунология, 2018. Т. 20, № 2. С. 203–214.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-203-214*

© Зорина В.Н. и соавт., 2018

For citation:

*V.N. Zorina, V.V. Likhacheva, R.M. Zorina, L.G. Bazhenova,
T.V. Tretyakova, S.V. Arkhipova, L.V. Renge, N.A. Zorin
“Imbalance in cytokine network/regulatory transport protein
system in various types of infertility during in vitro fertilization
programs”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 2, pp. 203–214.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-203-214*

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-203-214

поликистозных яичников снижена концентрация $\text{TNF}\alpha$ в фолликулярной жидкости и крови на фоне повышенного содержания $\text{IFN}\gamma$. При аденомиозе повышен уровень $\text{IFN}\gamma$ в фолликулярной жидкости при сниженном содержании регуляторно-транспортного $\alpha 2$ -макроглобулина в крови.

Выявленные изменения концентраций цитокинов и регулирующих их синтез белков у бесплодных женщин обосновывают неэффективность программ ЭКО в ряде случаев — данный дисбаланс оказывает негативное влияние на развитие ооцитов, формирование и развитие эмбрионов, а также на их способность к имплантации. Необходимо углубленное изучение подобных факторов патогенеза для совершенствования подходов к предгравидарной подготовке, повышающих эффективность лечения хронического бесплодия методом ЭКО.

Ключевые слова: цитокины, альфа-2-макроглобулин, лактоферрин, бесплодие, ЭКО, прогноз

IMBALANCE IN CYTOKINE NETWORK/REGULATORY TRANSPORT PROTEIN SYSTEM IN VARIOUS TYPES OF INFERTILITY DURING *IN VITRO* FERTILIZATION PROGRAMS

Zorina V.N., Likhacheva V.V., Zorina R.M., Bazhenova L.G.,
Tretyakova T.V., Arkhipova S.V., Renge L.V., Zorin N.A.

Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, a Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Abstract. Treatment efficiency of chronic infertility does not exceed 40% when using *in vitro* fertilization (IVF) programs. Therefore, sufficient attention should be given to studies of pathogenetic mechanisms, identification and correction of the factors that adversely affect onset and outcomes of pregnancy. It is known that hypersecretion of cytokines interferes with implantation, but their relationship with immunoregulatory proteins is poorly understood for various types of infertility. The aim of present study was to investigate changes in cytokine contents (IL-8, IL-6, $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$), lactoferrin and $\alpha 2$ -macroglobulin concentration in follicular fluid and venous blood of women with infertility of various genesis, and to evaluate their effects upon results of the IVF programs.

The studied proteins were determined in the samples obtained on the day of transvaginal puncture of follicles in 28 infertile women with external genital endometriosis, 38 cases of chronic endometritis, 31 women with polycystic ovary syndrome, 25 patients with adenomyosis, and in 37 women with pure tubal infertility factor (comparison group). According to IVF outcomes, the patients were retrospectively divided into those who became gravid, and women with pregnancy failure. In cases of external genital endometriosis, we have found reduced contents of chemoattractant IL-8 in follicular fluid and blood, as well decreased levels of lactoferrin, which modulates its synthesis and shows antiproliferative activity. In blood of non-pregnant women with tubal infertility associated with chronic endometritis, increased concentrations of pro-inflammatory $\text{TNF}\alpha$ and lactoferrin were revealed, thus suggesting presence of latent inflammation. Among women with polycystic ovary syndrome, the $\text{TNF}\alpha$ concentration in follicular fluid and blood was reduced, along with increased content of $\text{IFN}\gamma$. In cases of adenomyosis, the $\text{IFN}\gamma$ levels in follicular fluid were increased, accompanied by reduced content of regulatory-transport $\alpha 2$ -macroglobulin in blood samples.

The revealed changes in cytokine concentrations and proteins which regulate their synthesis, in biological samples from infertile women may explain the ineffectiveness of IVF programs in a number of cases. Such an imbalance has a negative impact upon development of oocytes, growth of embryos, and their ability for implantation. It is important to continue further investigations of such pathogenetic factors in order to improve approaches providing better efficiency of IVF in chronic infertility treatment.

Keywords: cytokines, $\alpha 2$ -macroglobulin, lactoferrin, infertility, IVF, prognosis

Введение

Прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья женщин является не только медицинской, но и социальной проблемой. По литературным данным, в мире бесплодны не менее 48,5 млн супружеских пар, из них 19,2 млн не могут родить первого ребенка, а 29,3 — второго, более половины нуждаются в использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [8]. В структуре причин бесплодия часто встречаются: нарушение проходимости маточных труб, хроническое воспаление, препятствующее имплантации (эндометрит, аднексит), эндокринный фактор бесплодия (ановуляция), врожденные пороки развития, гинекологические заболевания с неуточненным патогенезом и аутоиммунными проявлениями (эндометриоз, синдром поликистозных яичников [СПКЯ]), а также мужской фактор. Применение ВРТ позволяет отчасти решить проблему бесплодия, однако, даже при получении эмбрионов хорошего качества, эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), по данным регистра ВРТ РАРЧ, не превышает 40%. Одной из причин снижения эффективности являются препятствующие имплантации и развитию беременности изменения цитокинового профиля, особенно IL-6, IL-11, LIF, а также TGF- β , EGF и других факторов роста [21], наблюдаемые при различных заболеваниях. Нередко исследователи не разделяют причины дисбаланса цитокинового профиля, приводящие к неудачному исходу программ ВРТ. В частности, при анализе аспиратов эндометрия перед проведением ЭКО у бесплодных женщин (вне зависимости от причины) установлено, что неудачный результат ассоциирован с повышенным содержанием TNF α и IL-10 при нормальном содержании IL-1 β [20]. Повышенные уровни IL-6 в фолликулярной жидкости чаще ассоциированы с отрицательным результатом ЭКО [7].

Однако сходные изменения, происходящие за счет остаточных проявлений воспалительной реакции, активации аутоиммунных процессов или за счет врожденных дефектов синтеза белков, могут различаться по следствиям. Известно, что в клетках эндометрия при остром эндометрите значительно усилена экспрессия IL-6, IL-1 β , TNF α [4] и IL-8 [15]. В венозной крови женщин с острым послеродовым эндометритом повышены концентрации провоспалительных IL-1 β , TNF α , в лохиях увеличено содержание IL-6 [17].

Очевидно, что изменения цитокинового профиля у женщин, вступающих в программу ЭКО после прегравидарной подготовки, должны быть менее выражены, чем при остром процессе, но и явления подострого воспаления поддерживают повышенные уровни цитокинов. Подтверждением этому является повышенное содержание IL-6, IL-1 β , TNF α в менструальной крови больных хроническим эндометритом [23], а также достоверное повышение α 1-антитрипсина, лактоферрина, TNF α и IFN γ в сыворотке крови женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия, без клинических проявлений воспаления, вступающих в программы ЭКО [1].

Высокий процент бесплодия при наружном генитальном эндометриозе, когда отсутствуют воспалительные проявления заболевания и нет механических препятствий для имплантации, объясняется избытком TNF α , провоцирующего активную децидуализацию эутопических стромальных клеток эндометрия [16], а также увеличением концентрации IL-8, HGF и снижением IL-13 в перитонеальной жидкости [14]. Ранее нами установлено, что в сыворотке крови женщин, страдающих тяжелыми формами эндометриоза, увеличены концентрации TNF α , лактоферрина, снижен уровень α 2-макроглобулина [2].

Бесплодие при синдроме поликистозных яичников ряд авторов связывают с аутоиммунной патологией, полиморфизмом генов различных цитокинов [12], экспрессия которых, включая IL-6, IL-8, ассоциирована как с воспалением, так и с онкопролиферацией [13].

При аденомиозе у женщин с бесплодием отмечается патологическая экспрессия клетками эндометрия IL-8 и его рецепторов CXCR1, CXCR2 [24], избыточная экспрессия IL-6, IL-17, IFN γ и сниженная — IL-10 [26].

Необходимо учитывать и влияние на патологические процессы при бесплодии иммуномодуляторных белков, таких как лактоферрин и α 2-макроглобулин (α 2-МГ). Известно, что лактоферрин, синтезированный эпителиальными клетками, а также депонированный в гранулах нейтрофилов, активно модулирует синтез цитокинов, является важным компонентом мукозального иммунитета (обладает выраженной антибактериальной, противовирусной, антипаразитарной, фунгицидной и антипролиферативной активностью), контролирует созревание Т- и В-клеток, обеспечивает взаимодействие между компонентами врожденного и адаптивного иммунитета, регулирует реакции на окислительный стресс и воспалительный ответ [6, 22]. По-

лифункциональный $\alpha 2$ -макроглобулин является не только ингибитором протеиназ и негативным реактантом воспаления — он оказывает иммуномодулирующее воздействие на синтез цитокинов, а также транспортирует их к клеткам-мишеням, защищая от разрушения свободными протеиназами [9, 19].

Целью данного исследования было изучение изменений содержания некоторых цитокинов, лактоферрина и $\alpha 2$ -макроглобулина в фолликулярной жидкости и венозной крови женщин с бесплодием различного генеза, для оценки их влияния на результаты программ ЭКО.

Материалы и методы

В исследование включены 159 пациенток, проходивших лечение бесплодия методом ЭКО. В зависимости от причины infertility и исхода программ все женщины были разделены на подгруппы: 28 пациенток составили группу с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), из которых беременность наступила у 10 (38,5%) и не наступила у 18 (61,5%); 38 пациенток с трубным бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, из которых забеременели 18 (48,6%) и не забеременели 20 (51,4%); 31 пациентка с эндокринным фактором бесплодия на фоне синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), из которых беременность наступила у 16 человек (51,6%) и не наступила у 15 (48,4%) и 25 женщин с аденомиозом, из которых забеременели 11 пациенток (44%) и не забеременели 14 (56%). Группу сравнения составили 37 пациенток с «чистым» трубным фактором бесплодия (без эндометрита), из которых забеременели 18 человек (48,6%) и не забеременели 19 (51,4%). Обследование и лечение проводилось на базе клиники «Медика» (группа компаний «Мать и дитя», г. Новокузнецк). От всех принимавших участие в исследовании женщин было получено добровольное информированное согласие.

Всем пациенткам проводилось комплексное обследование в соответствии с приказом № 107 н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Верификация диагноза проводилась на основании общеклинических, лабораторных исследований, трансвагинальной эхографии в разные фазы менструального цикла, лапароскопии, гистероскопии, морфологического исследования биоптатов. После обследования и прегравидарной подготовки всем женщинам проводилась про-

грамма ЭКО. Индукция суперовуляции в обеих группах проводилась по «короткому» протоколу с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона по стандартной методике [3]. Оплодотворение ооцитов производилось методом ЭКО. Селективный перенос 1 бластоцисты проводился на 5-е сутки культивирования.

Получение фолликулярной жидкости осуществлялось во время проведения трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов. В случае попадания проводной крови в содержимое фолликулов исследование данного материала не проводилось. Образцы сыворотки венозной крови получали также в день пункции фолликулов. Биологический материал замораживали при температуре -20°C и хранили до проведения исследований.

Содержание цитокинов (IL-8, IL-6, $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$) определяли методом ИФА с использованием соответствующих коммерческих тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Содержание $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, концентрации ЛФ оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе НИЛ иммунологии НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (г. Новокузнецк).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи сертифицированной программы InStat II (GraphPad, США). Использовалась проверка распределения по Колмогорову—Смирнову, в зависимости от ее результатов проводилось парное межгрупповое сравнение показателей с применением параметрического (по критерию Стьюдента) либо непараметрического вариантов t -статистики.

Результаты и обсуждение

Фолликулярная жидкость (табл. 1)

При наружном генитальном эндометриозе концентрация классического провоспалительного $\text{TNF}\alpha$ при наступлении беременности в программе ЭКО была достоверно ниже, чем в группе женщин с трубным бесплодием (группа сравнения), и в 2 раза ниже, чем в подгруппе с отрицательным результатом программы ЭКО. Уровни провоспалительного хемоаттрактанта IL-8, вне зависимости от результата ЭКО, были ниже, чем в группе сравнения. Содержание иммуномодуляторного лактоферрина, синтез ко-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ И ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ В Фолликулярной жидкости при бесплодии различного генеза в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

TABLE 1. CONTENTS OF CYTOKINES AND IMMUNOREGULATORY PROTEINS IN FOLLICULAR FLUID SAMPLES IN INFERTILITY OF DIFFERENT ORIGIN WHEN PERFORMING *IN VITRO* FERTILIZATION (IVF) PROGRAMS

Показатели Parameters	Результат ЭКО IVF results	Группа сравнения (трубный фактор бесплодия) Comparison group	Виды бесплодия Triggering factors of infertility			
			Наружный генитальный эндометриоз External genital endometriosis	Хронический эндометрит Chronic endometritis	Синдром по- ликистозных яичников Polycystic ovary syndrome	Аденомиоз Adenomyosis
TNFα , пкг/мл TNF α , pkg/ml	бер. (+) pregnant	2,1 \pm 0,4 (n = 18)	0,5 \pm 0,2 (n = 10) p = 0,0430 p ₃ = 0,0498	1,6 \pm 0,5 (n = 18)	2,0 \pm 0,7 (n = 12)	1,9 \pm 0,6 (n = 12)
	небер. (-) non-pregnant	1,5 \pm 0,2 (n = 21)	1,3 \pm 0,3 (n = 16)	2,2 \pm 0,7 (n = 19)	0,7 \pm 0,1 (n = 12) p = 0,0070 p ₃ = 0,0068	1,7 \pm 0,3 (n = 14)
IL-6 , пкг/мл IL-6, pkg/ml	бер. (+) pregnant	16,4 \pm 2,8	15,2 \pm 2,5	12,1 \pm 1,7	13,9 \pm 3,1	14,6 \pm 1,9
	небер. (-) non-pregnant	16,5 \pm 1,9	14,7 \pm 2,9	17,5 \pm 2,9	15,4 \pm 3,5	21,9 \pm 5,7
IL-8 , пкг/мл IL-8, pkg/ml	бер. (+) pregnant	257,6 \pm 14,3	188,9 \pm 24,5 p = 0,0150	223,9 \pm 20,2	203,8 \pm 24,9 p = 0,0480	223,3 \pm 13,0
	небер. (-) non-pregnant	267,0 \pm 14,2	189,8 \pm 12,2 p = 0,0003	261,2 \pm 20,8	151,5 \pm 38,9 p = 0,0022 p ₂ = 0,0110 p ₃ = 0,0426	241,5 \pm 20,2
IFNγ , пкг/мл IFN γ , pkg/ml	бер. (+) pregnant	5,0 \pm 0,5	6,5 \pm 0,2 p = 0,0400 p ₂ = 0,0152	4,7 \pm 0,5	7,1 \pm 0,4 p = 0,0050 p ₂ = 0,0018	6,4 \pm 0,2 p = 0,0360 p ₂ = 0,0125
	небер. (-) non-pregnant	5,0 \pm 0,3	6,1 \pm 0,2 p = 0,0070	5,8 \pm 0,5	6,8 \pm 0,2 p = 0,0002	6,8 \pm 0,5 p = 0,0024
α2МГ , г/л α 2-macroglobulin, g/l	бер. (+) pregnant	0,14 \pm 0,02 (n = 24)	0,14 \pm 0,02 (n = 12)	0,14 \pm 0,02 (n = 30)	0,20 \pm 0,04 (n = 17)	0,18 \pm 0,03 (n = 12)
	небер. (-) non-pregnant	0,17 \pm 0,01 (n = 41)	0,16 \pm 0,01 (n = 17)	0,14 \pm 0,02 (n = 35)	0,16 \pm 0,02 (n = 16)	0,18 \pm 0,02 (n = 15)
ЛФ , мг/л Lactoferrin, mg/l	бер. (+) pregnant	0,21 \pm 0,03	0,14 \pm 0,02 p ₃ = 0,0098	0,20 \pm 0,02	0,18 \pm 0,02	0,22 \pm 0,02
	небер. (-) non-pregnant	0,21 \pm 0,02	0,12 \pm 0,01 p = 0,0070 p ₂ = 0,0010 p ₃ = 0,0550 p ₄ = 0,0085	0,23 \pm 0,03	0,16 \pm 0,01	0,21 \pm 0,03

Примечание. p – статистическая достоверность отличий от группы сравнения, p₁ – различия между группами беременных и небеременных в рамках одной патологии, p₂ – отличие от подгруппы с хроническим эндометритом при сходном результате программы, p₃ – отличие от подгруппы с аденомиозом при сходном результате программы, p₄ – отличие от подгруппы с синдромом поликистозных яичников при сходном результате программы. Количество обследованных (n) одинаково для всех цитокинов и совпадает для белков, поэтому указано по первому цитокину и белку соответственно.

Note. p, statistical significance of differences from the comparison group, p₁, differences between groups of pregnant and non-pregnant patients within the same disorder; p₂, difference from the subgroup with chronic endometritis, with similar IVF result; p₃, difference from subgroup with adenomyosis with similar program result; p₄, difference from the subgroup with polycystic ovary syndrome, with a similar result of the program. The number of examined (n) is the same for all cytokines, being also equal for the proteins, so it is mentioned for TNF and α 2-macroglobulin, respectively.

торого взаимосвязан с синтезом IL-8, вне зависимости от результатов ЭКО, было практически в 2 раза ниже, чем в группе сравнения. Уровень противовоспалительного IFN γ в фолликулярной жидкости, напротив, был достоверно выше показателей группы сравнения. Концентрации иммуномодуляторных IL-6 и α 2-МГ, синтез которых взаимосвязан, при наружном генитальном эндометриозе не зависели от результата ЭКО и не отличались от показателей, характерных для группы сравнения.

Таким образом, состав фолликулярной жидкости у женщин с диагнозом «наружный генитальный эндометриоз», вступивших в программу ЭКО, свидетельствовал об отсутствии даже минимальных проявлений классической воспалительной реакции. Достоверно сниженный уровень TNF α в группе женщин с наружным генитальным эндометриозом и положительным результатом ЭКО объясняется, вероятнее всего, не недостатком синтеза, а несколько повышенными уровнями данного цитокина в группе женщин с трубным бесплодием (группа сравнения), не являющихся абсолютно здоровыми. Уровень провоспалительного IFN γ был немного выше, чем в группе сравнения, но в целом находился в пределах нормы. Самым важным, на наш взгляд, являлся выявленный дефицит локальной секреции ЛФ и IL-8. Поскольку ЛФ является не только защитным фактором при различных видах инфекции, но и модулирует пролиферативные процессы [6, 22], его локальный дефицит, в сочетании с недостатком хемоаттрактанта IL-8, стимулирующего его синтез, может играть ключевую роль в развитии бесплодия при эндометриозе. Вероятнее всего, дефицит локальной секреции ЛФ и хемоаттрактантов является основным звеном в активации патологических процессов, а выявляемое при тяжелых формах наружного генитального эндометриоза повышение ЛФ в сыворотке крови [1] и IL-8 в перитонеальной жидкости [14] вторично и связано с присоединением воспалительной реакции. Дефицит ЛФ был ранее выявлен нами и в перитонеальной жидкости при данной патологии [2].

При трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом, статистически достоверных отличий в содержании цитокинов и белков от группы сравнения выявить не удалось. Однако при положительном результате ЭКО в группах женщин с хроническим эндометритом отмечались самые низкие значения противовоспалительного IFN γ (достоверные отличия от других групп при развитии беременности)

и самые высокие — провоспалительного TNF α (у женщин с отрицательным результатом ЭКО различия недостаточно значимы статистически). Средние уровни иммуnoreгуляторных белков также демонстрировали недостоверную тенденцию к снижению в случае α 2-МГ и повышению в случае ЛФ. Учитывая, что данные белки являются позитивным и негативным реактантами воспалительной реакции, можно предполагать наличие латентного воспаления в данной группе. Особенно показательна в этом плане тенденция к повышению уровня ЛФ в фолликулярной жидкости при негативном исходе программы ЭКО — причиной увеличения количества молекул ЛФ, вероятнее всего, является не активация синтеза, а высвобождение резервного пула данного белка, депонированного в гранулах нейтрофилов, при воспалительной реакции [6, 22]. Сопутствующие локальные реакции «кислородного взрыва» способны повреждать (окислять) белки, регулирующие жизнедеятельность клеток и взаимодействующие с цитокинами [25], влияя на процессы оплодотворения и имплантации. При этом некоторый недостаток IFN γ благоприятен, поскольку одна из причин активации его синтеза — носительство герпетической инфекции, препятствующей имплантации. Таким образом, у женщин с трубным фактором бесплодия, ассоциированным с хроническим эндометритом, подготовленных к вступлению в программу, воспалительные проявления слабо выражены и локализованы преимущественно в полости матки, что не позволяет выявить значимые различия с группой сравнения. Возможно, наличие в анамнезе у женщин с «чистым» трубным фактором бесплодия (группа сравнения) воспалительных заболеваний гениталий дополнительно маскирует статистическую значимость изменений.

Синдром поликистозных яичников многие авторы относят к аутоиммунной патологии [15]. Согласно полученным результатам, при данном заболевании действительно наблюдался дисбаланс белкового и цитокинового профиля, не соответствующий ни классическим воспалительным проявлениям, ни иммунодефицитным состояниям. В частности, при отрицательном результате ЭКО выявлен низкий уровень TNF α , а также IL-8 и незначимая тенденция к дефициту ЛФ в фолликулярной жидкости. Эти данные частично противоречат результатам других исследователей [13], что объясняется различным методическим подходом — в программы ЭКО заведомо не включают пациенток с активными и тяжелыми формами заболевания.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ И ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ В СЫВОРОТКЕ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ПРИ БЕСПЛОДИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО)

TABLE 2. THE CONTENT OF CYTOKINES AND IMMUNOREGULATORY PROTEINS IN THE VENOUS BLOOD IN INFERTILITY OF VARIOUS GENESIS AT *IN VITRO* FERTILIZATION (IVF) PROGRAMS.

Показатели Parameters	Результат ЭКО IVF results	Группа сравнения (трубный фактор бесплодия) Comparison group	Виды бесплодия Triggering factors of infertility			
			Наружный генитальный эндометриоз External genital endometriosis	Хронический эндометрит Chronic endometritis	Синдром поликистозных яичников Polycystic ovary syndrome	Аденомиоз Adenomyosis
TNFα , пкг/мл TNF α , pkg/ml	бер. (+) pregnant	1,7 \pm 0,3 (n = 18)	1,0 \pm 0,4 (n = 10)	1,2 \pm 0,2 (n = 18)	0,8 \pm 0,3 (n = 16) p = 0,0400 p ₃ = 0,0236	1,7 \pm 0,1 (n = 11)
	небер. (-) non-pregnant	1,3 \pm 0,3 (n = 19)	0,9 \pm 0,2 (n = 18) p ₂ = 0,0012 p ₃ = 0,0210	2,2 \pm 0,3 (n = 20) p = 0,0300 p ₁ = 0,008	0,5 \pm 0,2 (n = 15) p = 0,0470 p ₂ = 0,0001 p ₃ = 0,0006	1,6 \pm 0,2 (n = 14)
IL-6 , пкг/мл IL-6, pkg/ml	бер. (+) pregnant	1,3 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1 p = 0,0030 p ₂ = 0,0165 p ₃ = 0,0068	1,8 \pm 0,4	1,7 \pm 0,6	1,1 \pm 0,2
	небер. (-) non-pregnant	2,0 \pm 0,4	1,0 \pm 0,2 p = 0,0347	1,3 \pm 0,1	1,1 \pm 0,3	1,0 \pm 0,2 p = 0,0499
IL-8 , пкг/мл IL-8, pkg/ml	бер. (+) pregnant	4,1 \pm 0,5	3,6 \pm 0,3	3,1 \pm 1,1	2,7 \pm 0,7	3,6 \pm 0,4
	небер. (-) non-pregnant	4,4 \pm 0,9	3,6 \pm 0,4	4,7 \pm 1,4	2,9 \pm 0,6	4,0 \pm 0,6
IFNγ , пкг/мл IFN γ , pkg/ml	бер. (+) pregnant	5,5 \pm 0,6	6,5 \pm 0,3	5,6 \pm 0,4	7,3 \pm 0,2 p = 0,0080 p ₂ = 0,0009 p ₃ = 0,0001	5,8 \pm 0,2
	небер. (-) non-pregnant	5,5 \pm 0,6	6,4 \pm 0,4	5,9 \pm 0,6	7,3 \pm 0,3 p = 0,010 p ₃ = 0,0002	5,7 \pm 0,2
α2МГ , г/л α 2-macroglob- ulin, g/l	бер. (+) pregnant	2,44 \pm 0,14 (n = 24)	3,11 \pm 0,27 (n = 13) p = 0,0197 p ₂ = 0,0153	2,57 \pm 0,08 (n = 30)	3,11 \pm 0,18 (n = 17) p = 0,0046 p ₂ = 0,0029	2,75 \pm 0,20 (n = 12)
	небер. (-) non-pregnant	2,47 \pm 0,11 (n = 34)	2,96 \pm 0,18 (n = 18) p = 0,0177 p ₂ = 0,0097 p ₃ = 0,0018	2,45 \pm 0,10 (n = 35)	2,67 \pm 0,18 (n = 16)	2,17 \pm 0,15 (n = 19) p ₁ = 0,0257
ЛФ , мг/л Lactoferrin, mg/l	бер. (+) pregnant	0,85 \pm 0,09	0,89 \pm 0,12	1,12 \pm 0,09 p = 0,0470	0,86 \pm 0,11	1,02 \pm 0,16
	небер. (-) non-pregnant	0,82 \pm 0,07	0,80 \pm 0,08 p ₂ = 0,0031	1,23 \pm 0,09 p = 0,0006 p ₃ = 0,0021	1,01 \pm 0,13	0,78 \pm 0,09

Примечание. p – статистическая достоверность отличий от группы сравнения, p₁ – различия между группами беременных и небеременных в рамках одной патологии, p₂ – отличие от подгруппы с хроническим эндометритом при сходном результате программы, p₃ – отличие от подгруппы с аденомиозом при сходном результате программы. Количество обследованных (n) одинаково для всех цитокинов и совпадает для белков, поэтому указано по первому цитокину и белку соответственно.

Note. p, statistical significance of differences from the comparison group; p₁, differences between groups of pregnant and non-pregnant patients within the same disorder; p₂, difference from the subgroup with chronic endometritis, with similar IVF result; p₃, difference from subgroup with adenomyosis with similar program result. The number of examined (n) is the same for all cytokines, being also equal for the proteins, so it is mentioned for TNF and α 2-macroglobulin, respectively.

При аденомиозе выявлены наименьшие изменения уровней изученных цитокинов и иммуномодуляторных белков в фолликулярной жидкости. Содержание пары лактоферрин — IL-8, а также TNF α оставалось практически неизменным вне зависимости от результата программы ЭКО и не отличалось от группы сравнения. Повышение IL-6 в группе женщин с отрицательным результатом ЭКО было недостоверно, связано с высокой индивидуальной вариабельностью показателей и не влияло на содержание α 2-МГ. Повышенное, вне зависимости от результата ЭКО, содержание IFN γ в фолликулярной жидкости совпадало с результатами исследований других авторов [26]. Возможно, оно косвенно подтверждает теорию о том, что вирусы являются триггерными факторами при патологической пролиферации тканей, и стимулированная ими гиперсекреция данного цитокина может быть задействована в патогенезе. По крайней мере, известно, что рецепторы для IFN γ активно экспрессируют не только лейкоциты, но и эндотелиальные, эпителиальные клетки [5], что позволяет предполагать участие нарушений синтеза данного цитокина в патогенезе аденомиоза.

В группе женщин с трубным фактором бесплодия (группа сравнения) содержание изученных цитокинов и иммуnoreгуляторных белков не зависело от результата программы экстракорпорального оплодотворения.

Сыворотка крови (табл. 2)

Для уточнения вопроса о том, насколько локализованы изменения цитокинов и иммуnoreгуляторных белков, выявленные в фолликулярной жидкости, мы проанализировали содержание данных показателей в сыворотке венозной крови.

Установлено, что в группе сравнения, как и при анализе фолликулярной жидкости, отсутствует достоверная зависимость от результата программы ЭКО. Необходимо подчеркнуть, что при изучении содержания цитокинов в крови их уровни были минимальны во всех группах обследованных участниц ЭКО-программ и не выходили за рамки максимальных значений «нормы», указанных производителем тест-систем.

Тем не менее при наружном генитальном эндометриозе уровень провоспалительных цитокинов в крови был минимальным. Обращает на себя внимание низкое содержание иммуномодуляторного IL-6, при том что содержание α 2-МГ, зависящее от его уровня, было достоверно повышено, вне зависимости от результата программы. Кро-

ме того, при данной патологии обнаруживались самые низкие уровни лактоферрина в крови, особенно при негативном результате ЭКО. Это подтверждает важную роль дефекта синтеза лактоферрина в патогенезе наружного генитального эндометриоза. Очевидно, что системный дефицит иммуномодуляторного ЛФ негативно влияет на цитокиновый профиль, способствуя возникновению и прогрессии патологической пролиферации. Ситуация усугубляется при неадекватном функционировании и парадоксальном накоплении в циркуляции другого иммуномодулятора — α 2-МГ, вероятно, вследствие окисления и изменения сродства к рецепторам [11, 25].

При трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом, напротив, отмечались самые высокие уровни TNF α и ЛФ среди подгрупп незабеременевших пациенток. Учитывая, что другие авторы наблюдали значительное увеличение концентраций провоспалительных цитокинов на фоне острого эндометрита [17], это подтверждает высказанные ранее предположения о наличии остаточных проявлений воспаления даже после лечения и подготовки к программе ЭКО.

При синдроме поликистозных яичников в сыворотке крови, как и в фолликулярной жидкости, наблюдались самые низкие уровни TNF α и самые высокие — IFN γ . Известно, что IFN γ способен активно стимулировать дифференцировку В-клеток и усиливать выработку антител [5], а также воздействовать на макрофаги, провоцируя формирование активных форм кислорода и образование NO-радикалов. Они, в числе прочего, способны повреждать регуляторно-транспортные белки, включая α 2-МГ [11, 25]. О наличии подобного эффекта можно судить по парадоксальному накоплению α 2-МГ в сыворотке крови при данной патологии, а также по более широкому разбросу индивидуальных показателей IL-6, модулирующего синтез α 2-МГ, и по снижению количеству TNF α — известно, что окисление α 2-МГ приводит к изменению его сродства к TNF α , а также к снижению эффективности регуляции синтеза и транспорта цитокинов, осуществляемых данным белком [25]. Нельзя исключать и влияние вирусносительства на патогенез СПКЯ — известно, что некоторые вирусы (к примеру, *Herpes simplex*) стимулируют синтез IFN γ . Проявления жизнедеятельности вирусов, не приводящие к развитию воспалительного ответа, но влияющие в конечном итоге на геном, вполне способны привести к развитию аутоиммунной патологии. К примеру, избыток

IFN γ способен стимулировать гиперсинтез аутоантител В-клетками.

У женщин с аденомиозом, участвующих в программах ЭКО, в сыворотке крови не наблюдались даже те минимальные изменения, что выявлялись при анализе фолликулярной жидкости. Это отчасти подтверждает теорию о том, что в патогенезе данного заболевания ведущая роль отводится нарушению ангиогенеза и локальному гиперсинтезу ростовых факторов [18], а не классических про- и противовоспалительных цитокинов. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе незабеременевших женщин с аденомиозом была самая маленькая средняя концентрация $\alpha 2\text{MG}$ в крови — известно, что синтез данного иммуномодулятора подавляется избытком TGF- α [10].

Обобщая вышеперечисленное, можно заключить, что в патогенезе бесплодия различного генеза задействованы различные механизмы, помимо классической воспалительной реакции — от иммунодефицитных состояний и нарушения регуляторно-транспортных взаимосвязей до аутоиммунных проявлений. Подобные изменения зачастую не сопровождаются ни выраженными клиническими проявлениями, ни высокостепенными различиями концентраций цитокинов и иммуномодуляторных белков в образцах непосредственно из микроокружения развивающихся ооцитов и тем более из общей циркуляции крови. Тем не менее даже такие ничтожно малые изменения могут оказывать негативное влияние на развитие ооцитов, формирование

и развитие эмбрионов, а также на их способность к имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения. Необходимы дальнейшие исследования особенностей иммунных реакций при хроническом бесплодии различного генеза, в целях повышения эффективности программам ЭКО, а также совершенствования подходов к предгравидарной подготовке.

Выводы

При проведении программ экстракорпорального оплодотворения дисбаланс в системе «цитокиновая сеть — регуляторно-транспортные белки» как в составе фолликулярной жидкости, так и в общей циркуляции крови свидетельствует о сниженной вероятности наступления беременности, в том числе:

1) низкая концентрация IL-8 и лактоферрина в фолликулярной жидкости и крови при наружном генитальном эндометриозе;

2) повышенная концентрация TNF α и лактоферрина в крови при трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом;

3) сниженная концентрация TNF α в фолликулярной жидкости и крови на фоне повышенного содержания IFN γ при синдроме поликистозных яичников;

4) повышенный уровень IFN γ в фолликулярной жидкости и сниженное содержание $\alpha 2$ -макроглобулина в крови при аденомиозе.

Список литературы / References

1. Зорина Р.М., Маркина Л.А., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., Чирикова Т.С., Зорин Н.А. Некоторые острофазовые белки и цитокины в сыворотке крови у женщин с бесплодием воспалительного генеза при проведении программ экстракорпорального оплодотворения // Российский вестник акушера-гинеколога, 2010. Т. 10, № 4. С. 13-16. [Zorina R.M., Markina L.A., Zorina V.N., Bazhenova L.G., Chirikova T.S., Zorin N.A. Some acute-phase proteins and cytokines in the serum of women with infertility of inflammatory genesis in the implementation of *in vitro* fertilization programs. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*, 2010, Vol. 10, no. 4, pp. 13-16. (In Russ.)]
2. Зорина В.Н., Третьякова Т.В., Зорина Р.М., Баженова Л.Г., Рябичева Т.Г., Зорин Н.А. Сравнительное содержание регуляторно-транспортных белков, цитокинов и специфических иммунных комплексов в крови, перитонеальной жидкости и кистозном содержимом у женщин при наружном эндометриозе // Акушерство и гинекология, 2012. № 6. С. 28-35. [Zorina V.N., Tretyakova T.V., Zorina R.M., Bazhenova L.G., Ryabicheva T.G., Zorin N.A. The comparative levels of regulatory transport proteins, cytokines, and specific immune complexes in the blood, peritoneal fluid, and cystic contents of women with external endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2012, no. 6, pp. 28-35. (In Russ.)]
3. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М: МЕДпресс-информ, 2015. 288 с. [Nazarenko T.A. Stimulation of the function of the ovaries]. Moscow: MEDpress-inform, 2015. 288 p.
4. Овчарук Э.А., Хадарцева К.А., Овчарук В.Л. Хронические аутоиммунные эндометриты диагностика и лечение // Вестник новых медицинских технологий, 2013. №. 1. С. 10-13. [Ovcharuk E.A., Khadartseva K.A.,

Ovcharuk V.L. Autoimmune chronic endometritis diagnostics and treatment. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*, 2013, no. 1, pp. 10-13. (In Russ.)]

5. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.

6. Actor J.K., Hwang S.A., Kruzel M.L. Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *Curr. Pharm. Des.*, 2009, Vol. 15, no. 17, pp. 1956-1973.

7. Altun T., Jindal S., Greenesid K., Shu J., Pal L. Low follicular fluid IL-6 levels in IVF patients are associated with increased likelihood of clinical pregnancy. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2011, Vol. 28, no. 3, pp. 245-251.

8. Bahamondes L., Makuch M.Y. Infertility care and the introduction of new reproductive technologies in poor resource settings. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2014, no. 12, p. 87.

9. Birkenmeier G. Targetting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha-2-macroglobulin. *Modern. Asp. Immunobiol.*, 2001, Vol. 3, pp. 32-36.

10. Bode J.G., Fischer R., Haussinger D., Graeve L., Heinrich P.C., Schaper F. The inhibitory effect of IL-1 beta on IL-6-induced alpha 2-macroglobulin expression in due activation NF-kappa B. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, no. 3, pp. 1469-1481.

11. Chiabrando G.A., Vides M.A., Sanchez M.C. Differential binding properties of human pregnancy zone protein- and alpha2-macroglobulin-proteinase complexes to low-density lipoprotein receptor-related protein. *J. Arch. Biochem. Biophys.*, 2002, Vol. 398, no. 1, pp. 73-78.

12. Guo R., Zheng Y., Yang J., Zheng N. Association of TNF-alpha, IL-6 and IL-1beta gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *BMC Genet.*, 2015, no. 16, p. 5.

13. Huddleston H., Irwin J.C., Giudice L.C. Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, Vol. 98, no. 9, pp. 3765-3775.

14. Jørgensen H., Hill A.S., Beste M.T., Kumar M.P., Chiswick E., Fedorcsak P., Isaacson K.B., Lauffenburger D.A., Griffith L.G., Qvigstad E. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil. Steril.*, 2017, Vol. 107, no. 5, pp. 1191-1199.

15. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M.G., Albertini D.F., Darmon S.K. Systemic Inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2016, Vol. 75, no. 6, pp. 672-677.

16. Minici F., Tiberi F., Tropea A., Orlando M., Gangale M.F., Romani F., Campo S., Bompiani A., Lanzzone A., Apa R. Endometriosis and human infertility: a new investigation into the role of eutopic endometrium. *Hum. Reprod.*, 2008, Vol. 23, no. 3, pp. 530-537.

17. Mount S., Mead P., Cooper K. Chlamydia trachomatis in the endometrium: can surgical pathologists indentify plasma cell. *Adv. Anat. Pathol.*, 2001, Vol. 8, no. 6, pp. 327-329.

18. Mu Y., Hu X., He J., Liu H., Zhang L., Liu H., Hao Z. Serum levels of vascular endothelial growth factor and cancer antigen 125 are related to the prognosis of adenomyosis patients after interventional therapy. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, Vol. 8, no. 6, pp. 9549-9554.

19. Petersen C.M. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum levels, alpha 2-macroglobulin receptors, cellular synthesis and aspects of function in relation to immunology. *Dan. Med. Bull.*, 1993, Vol. 40, no. 4, pp. 409-446.

20. Rahiminejad M.E., Moaddab A., Ebrahimi M., Rabiee S., Zamani A., Ezzati M., Abdollah Shamshirsaz A. The relationship between some endometrial secretion cytokines and *in vitro* fertilization. *Iran J. Reprod. Med.*, 2015, Vol. 13, no. 9, pp. 557-562.

21. Singh M., Chaudhry P., Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J. Endocrinol.*, 2011, Vol. 210, no. 1, pp. 5-14.

22. Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F., García-Montoya I.A., Salazar-Martínez J., Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2014, no. 35, pp. 557-566.

23. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M., Pinto V., Tinelli R., Sabbà C., Fanelli M., Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil. Steril.*, 2014, Vol. 101, no. 1, pp. 242-247.

24. Ulukus M., Ulukus E.C., Seval Y., Cinar O., Zheng W., Arici A. Expression of interleukin-8 receptors in patients with adenomyosis. *Fertil. Steril.*, 2006, Vol. 85, no. 3, pp. 714-720.

25. Wu S.M., Patel D.D., Pizzo S.V. Oxidized alpha2-macroglobulin (alpha 2M) differentially regulates receptor binding by cytokines/growth factors: implications for tissue injury and repair mechanisms in inflammation. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 161, no. 8, pp. 4356-4365.

26. Zhihong N., Yun F., Pinggui Z., Sulian Z., Zhang A. Cytokine profiling in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window after ovarian stimulation. *Reprod Sci.*, 2016, Vol. 23, no. 1, pp. 124-133.

Авторы:

Зорина В.Н. — д.б.н., главный научный сотрудник НИЛ иммунологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Лихачева В.В. — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Зорина Р.М. — д.б.н., ведущий научный сотрудник НИЛ иммунологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Баженова Л.Г. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Третьякова Т.В. — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Архипова С.В. — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Authors:

Zorina V.N., PhD, MD (Biology), Main Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, a Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Likhacheva V.V., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, a Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Zorina R.M., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, a Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Bazhenova L.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, a Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Tretyakova T.V., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, a Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Arkhipova S.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, a Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Ренге Л.В. — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Зорин Н.А. — д.б.н., профессор, заведующий НИЛ иммунологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Renge L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, a Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Zorin N.A., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, a Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Поступила 23.06.2017
Принята к печати 13.07.2017

Received 23.06.2017
Accepted 13.07.2017