

Статья поступила в редакцию 22.07.2021 г.

**Лихачева В.В., Азарова О.В., Третьякова Т.В., Ренге Л.В., Шрамко С.В., Филимонов С.Н., Айзикович Б.И.**

*Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ООО «Эксперт», НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк, Россия, Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия*

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ЖЕНЩИН С АДЕНОМИОЗОМ И ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Аденомиоз является доброкачественным опухолевым процессом матки, одной из форм эндометриозной болезни. Отрицательное влияние данной патологии на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) связано с нарушением имплантации и потерей беременности в ранних сроках.

Изучили уровни регуляторно-транспортных белков ( $\alpha 2$ -МГ,  $\alpha 1$ -АТ, ЛФ и АЛБ) и цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) в сыворотке крови инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 степени и здоровых женщин (с бесплодием, связанным с мужским фактором) с оценкой их влияния на исходы программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

В исследование включены 97 женщин. Основную группу составили 60 инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 степени, группу контроля – 37 здоровых женщин с бесплодием, связанным с мужским фактором. Стимуляцию супероуляции (ССО) проводили по короткому протоколу с антагонистами Гн-РГ. Культивирование эмбрионов проводилось в одношаговой среде Irvine. Качество эмбрионов оценивали согласно международным стандартам (шкала Gardner D.K. et al., 2001). Селективный перенос не более 2 эмбрионов хорошего качества производили на 5 сутки развития. Эффективность программ ЭКО оценивали по частоте наступления клинической беременности (ЧНБ) по данным УЗИ на 21-23 день после переноса эмбрионов.

Проведенное исследование показало, что иммунологический профиль некоторых факторов врожденного иммунитета: провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, хемокин ИЛ-8 и ИНФ- $\gamma$ ), иммунорегуляторных белков ( $\alpha 2$ -МГ и  $\alpha 1$ -АТ и ЛФ) в сыворотке крови женщин с аденомиозом существенно отличается от показателей здоровых женщин. В частности, у них снижены уровни  $\alpha 2$ -МГ и  $\alpha 1$ -АТ и повышены концентрации цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, хемокина ИЛ-8, а также лактоферрина. Изменение показателей в ответ на ССО также различалось у пациенток с аденомиозом и здоровых женщин.

**Ключевые слова:** аденомиоз; бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение; вспомогательные репродуктивные технологии

**Likhacheva V.V., Azarova O.V., Tretyakova T.V., Renge L.V., Shramko S.V., Filimonov S.N., Aizikovich B.I.**

Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, LLC "Expert",

Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

### IMMUNOLOGICAL PROFILE OF WOMEN WITH ADENOMIOSIS AND HEALTHY WOMEN IN EXTRACORPORAL FERTILIZATION PROGRAMS

Adenomyosis is a benign neoplastic process of the uterus, one of the forms of endometrioid disease. The negative impact of this pathology on the outcome of ART programs is associated with impaired implantation and loss of pregnancy in the early stages.

We studied the levels of regulatory transport proteins ( $\alpha 2$ -MG,  $\alpha 1$ -AT, LF and ALB) and cytokines (IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) in the blood serum of infertile patients with grade 1-2 adenomyosis and their influence on the outcomes of IVF programs. The study included 97 women. The main group consisted of 60 infertile patients with grade 1-2 adenomyosis, the comparison group consisted of 37 healthy women with male factor infertility.

The embryos were cultured in one-step Irvine medium. The quality of embryos was assessed according to international standards (scale Gardner D.K. et al., 2001). Selective transfer of no more than 2 good quality embryos was performed on the 5th day of development. The effectiveness of IVF programs was assessed by the incidence of clinical pregnancy (CNB)

#### Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-75-81

Лихачева В.В., Азарова О.В., Третьякова Т.В., Ренге Л.В., Шрамко С.В., Филимонов С.Н., Айзикович Б.И.. Иммунологический профиль женщин с аденомиозом и здоровых женщин в программах экстракорпорального оплодотворения // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 75-81.

according to ultrasound data on days 21-23 after embryo transfer. The study showed that the immunological profile of some factors of innate immunity: pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6, chemokine IL-8 and IFN- $\gamma$ ) and immunoregulatory proteins ( $\alpha$ 2-MG and  $\alpha$ 1-AT and Lf) in the blood serum of women with adenomyosis, entering the IVF program, has significant differences from the indicators of healthy women. In particular, they have decreased levels of  $\alpha$ 2-MG and  $\alpha$ 1-AT and increased concentrations of the cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6, chemokine IL-8, and lactoferrin. Changes in indicators in response to CVD also differed in patients with adenomyosis and healthy women.

**Key words:** adenomyosis; infertility; in vitro fertilization; assisted reproductive technologies

**А**деномиоз — это разновидность эндометриоза, характеризующийся разрастанием эндометриальных гетеротопий в мышечном и серозном слоях матки, сопровождающийся мено-метроррагиями, тазовыми болями, дисменореей и достаточно высокой частотой бесплодия [1-6].

Чаще аденомиозом страдают многократно рожавшие женщины, однако имеются данные о развитии этого заболевания у пациенток с первичной формой бесплодия, частота бесплодия среди женщин с эндометриозом достигает 55-75 % [1-4].

Отмечено, что отрицательное влияние данной патологии на исход программ ВРТ связано с нарушением имплантации и потерей беременности в ранних сроках [7-11].

Этиология и патогенез аденомиоза остаются неуточненными. При иммуногистохимическом анализе биоптатов эндометрия поздней лютеиновой фазы у женщин с диффузным либо узловым типом аденомиоза было выявлено выраженное увеличение плотности макрофагов и естественных киллеров в строме эндометрия по сравнению с женщинами с легким фокальным аденомиозом или без заболевания [12]. Кроме того, показано увеличение экспрессии м-РНК ИЛ-6 в соматогенных клетках эндометриальных макрофагов [13].

Установлено, что патогенетическими причинами, препятствующими имплантации эмбрионов, могут быть как локальные, так и системные изменения в синтезе некоторых регуляторно-транспортных белков, а также цитокинов и факторов роста: альфа2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ), лактоферрина (ЛФ), провоспалительных интерлейкинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , хемокина ИЛ-8 и фактора роста VEGF [14-16]. Имеются данные о влиянии иммуномодуляторных белков ( $\alpha$ 2-МГ и ЛФ) на патологические процессы при бесплодии [17-19]. Выявлена патологическая экспрессия ИЛ-8 и его рецепторов клетками эндометрия, а также экспрессия ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН- $\gamma$  и снижение ИЛ-10 у женщин с аденомиозом и бесплодием [15, 19, 20].

Актуальность данной работы обусловлена недостаточностью имеющихся данных о роли и состоянии иммунной системы инфертильных женщин с аденомиозом, влиянии ее на результативность программ ЭКО, а также возможности использования иммунологических показателей для прогнозирования результата данной программы.

**Цель исследования** — изучить уровни регуляторно-транспортных белков ( $\alpha$ 2-МГ,  $\alpha$ 1-АТ, ЛФ и АЛБ) и цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) в сыворотке крови инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 степени и их влияние на исходы программ ЭКО.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 97 женщин, проходивших лечение бесплодия в клинике «Медика» ГК «Мать и дитя» г. Новокузнецка в 2015-2020 гг. Все пациентки проходили клиническое обследование и подготовку к программам ЭКО согласно приказу МЗ РФ № 107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» и подписали добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Основную группу составили 60 инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 степени, группу контроля — 37 здоровых женщин с бесплодием, связанным с мужским фактором.

Критериями включения в исследование были: изолированная причина бесплодия: аденомиоз 1-2 ст. (в основной группе) или мужской фактор (в группе контроля); возраст пациенток до 35 лет; отсутствие противопоказаний для процедуры ЭКО; наличие blastocyst хорошего качества.

Критерии исключения: сочетанные формы бесплодия; возраст старше 35 лет; ожирение; снижение овариального резерва; аномалии развития матки, субмукозная миома матки; гипоплазия эндометрия менее 7 мм; инфекционные (положительный результат на вирус иммунодефицита человека, а также на активный инфекционный процесс: сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз) и аутоиммунные заболевания пациентки; злокачественные новообразования любой локализации, в том числе в анамнезе; тяжелые формы мужского бесплодия, сопряженные с хирургическими методами извлечения сперматозоида, генетической патологией. Верификация диагноза «аденомиоз» проводилась на основании общеклинических обследований, гистероскопии, трансвагинальной эхографии.

В группе контроля бесплодие было обусловлено легкими и средними формами патоспермии, диагностированными путем исследования спермограммы по стандартной методике согласно рекомендациям ВОЗ (2010).

Пациенткам обеих групп стимуляцию суперовуляции в программах ЭКО проводили по короткому протоколу с антагонистами Гн-РГ по стандартной методике [21]. Оплодотворение ооцитов в основной группе (аденомиоз 1-2 ст.) осуществляли методом ЭКО, в контрольной — методом ИКСИ. Дозы препаратов, показатели фолликулогенеза, процент оплодотворения и blastulation были сопоставимы в обеих группах (табл. 1).

Культивирование эмбрионов проводилось в одношаговой среде Irvine. Качество эмбрионов оце-

Таблица 1

Характеристика групп исследования, показатели индуцированного фолликулогенеза и результаты программ ЭКО

Table 1

Characteristics of study groups, indices of induced folliculogenesis and results of IVF programs

Показатели	Мужской фактор				Аденомиоз 1-2 ст.				Между группами
	Все n = 37	Б+ n = 15 (40,5 %)	Б- n = 22 (59,5 %)	p+/-	Все n = 60	Б+ n = 23 (38,3 %)	Б- n = 37 (61,7 %)	p+/-	
Возраст, лет	28 [26-32]	28 [27-31]	28 [26-32]	0,95	27 [24-31]	27 [25-29]	27 [24-31]	0,91	rgp = 0,43 p+ = 0,63 p- = 0,62
Бесплодие I	20 (54 %)	8 (53,3 %)	12 (54,5 %)	0,78	34 (56,7 %)	13 (56,5 %)	20 (54,1 %)	0,93	rgp = 0,66 p+ = 0,95 p- = 0,61
Продолжительность бесплодия, лет	6 [4-8]	6 [4-8]	6,5 [4,5-8]	0,77	6 [4-8]	6 [4-8]	5,5 [4-7,5]	0,42	rgp = 0,29 p+ = 0,87 p- = 0,19
Количество растущих фолликулов	11 [8-13]	11 [8-13]	12 [9-14]	0,27	11 [8-13]	11 [8-12,5]	11 [9-13]	0,30	rgp = 0,92 p+ = 0,52 p- = 0,45
Количество ооцитов	9 [6-14]	10 [8-14]	8 [6-13]	0,13	10 [7-13]	9 [8-13]	8 [7-12]	0,45	rgp = 0,70 p+ = 1,00 p- = 0,43
Количество зрелых ооцитов	8 [5-11]	7 [5-9]	8 [6-11]	0,42	8 [5-10]	7 [5-10]	8 [6-10]	0,68	rgp = 0,97 p+ = 0,92 p- = 0,86
Количество бластоцист	4 [2-6]	4 [2-6]	3 [2-5]	0,40	3 [2-5]	3 [1-5]	3 [2-5]	0,14	rgp = 0,36 p+ = 0,44 p- = 0,71
Курсовая доза ФСГ, МЕ	1928 [1748-2119]	1918 [1753-2128]	1955 [1786-2149]	0,97	1979 [1933-2189]	1914 [1763-2128]	1847 [1780-2028]	0,24	rgp = 0,55 p+ = 0,89 p- = 0,71
Уровень сыровороточного эстрадиола, пг/мл	1436 [1147-1909]	1423 [1156-1746]	1458 [1167-1856]	0,24	1556 [1267-1926]	1485 [1278-1831]	1581 [1274-1982]	0,16	rgp = 0,10 p+ = 0,09 p- = 0,08

**Примечание:**  $p^{+/-}$  – статистическая значимость различий между женщинами с положительным и отрицательным исходом программы;  $p^{GP}$  – статистическая значимость различий между подгруппами женщин с мужским фактором бесплодия и аденомиозом (без учета исхода);  $p^{Gr(+)}$  – статистическая значимость различий между подгруппами женщин с мужским фактором бесплодия и аденомиозом при положительном исходе программы;  $p^{Gr(-)}$  – статистическая значимость различий между подгруппами женщин с мужским фактором бесплодия и аденомиозом при отрицательном исходе программы.

**Note:**  $p^{+/-}$  - statistical significance of differences between women with a positive and negative outcome of the program;  $p^{Gr}$  - statistical significance of differences between subgroups of women with male factor of infertility and adenomyosis (without taking into account the outcome);  $p^{Gr(+)}$  - statistical significance of differences between subgroups of women with male factor of infertility and adenomyosis with a positive outcome of the program;  $p^{Gr(-)}$  - statistical significance of differences between subgroups of women with male factor of infertility and adenomyosis with a negative outcome of the program.

нивали согласно международным стандартам (шкала Gardner D.K. et al., 2001). Селективный перенос не более 2 эмбрионов хорошего качества производили на 5 сутки развития. Эффективность программ ЭКО оценивали по частоте наступления клинической беременности по данным УЗИ на 21-23 день после переноса эмбрионов.

Уровень цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) и регуляторно-транспортных белков: альфа2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ), альфа1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ), альбумина (АЛБ) и лактоферрина (ЛФ) измеряли в сыворотке венозной крови. Забор крови осуществляли до начала стимуляции яичников (на 1-3 день менструаций) и в день трансваги-

нальной пункции фолликулов (ТВП) в программе ЭКО.

Содержание цитокинов в крови и фолликулярной жидкости (ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и ЛФ) определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест»). Концентрацию  $\alpha$ 2-МГ и  $\alpha$ 1-АТ в сыворотке крови анализировали с помощью количественного ракетного иммуноэлектрофореза. Концентрации альбумина определяли биохимическим методом с бромкрезоловым зеленым.

Статистическая обработка данных исследования выполнялась с использованием пакета программ InStat II (GraphPad). Проверка распределения на

нормальность проводилась по Колмогорову-Смирнову, в зависимости от ее результатов проводили парное межгрупповое сравнение количественных показателей с применением t-критерия Стьюдента, либо непараметрической статистики с применением U-критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости различий менее 0,05. Вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмана, корреляционную зависимость также полагали значимой при  $p < 0,05$ . Применяли методы нелинейной оценки при построении логит-регрессионной модели ассоциации уровня и вероятности отрицательного исхода программы ЭКО.

Работа проведена в соответствии с требованиями биомедицинской этики Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показало проведенное исследование, особенностями иммунологического профиля инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 ст., в отличие от здоровых женщин, была значимо сниженная сывороточная концентрация ингибиторов протеиназ ( $\alpha 2$ -МГ,  $p = 0,006$ ;  $\alpha 1$ -АТ,  $p = 0,025$ ) и ИФН- $\gamma$  ( $p = 0,035$ ), а также повышенное содержание острофазового белка лактоферрина (0,009), провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ ,  $p < 0,0001$ ; ИЛ-6,  $p < 0,0001$ ) и хемокина ИЛ-8 ( $p = 0,035$ ; табл. 2).

В ответ на ССО в контрольной группе отмечалось достоверное снижение концентраций транспортного белка альбумина и хемокина ИЛ-8.

Динамика изменений изучаемых показателей в сыворотке крови пациенток с аденомиозом 1-2 ст. в

ответ на ССО существенно отличалась от контрольной группы. Выявлено статистически значимое снижение уровня лактоферрина, а также провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, хемокина ИЛ-8), и повышение ИФН- $\gamma$  в крови. Отмечена выраженная тенденция к повышению концентрации иммунорегуляторных белков, обладающих антипротеазной активностью ( $\alpha 2$ -МГ и  $\alpha 1$ -АТ) и неизменный уровень альбумина.

Дальнейшее изучение зависимости показателей от исхода программы установило, что концентрации исследуемых белков и цитокинов у пациенток в группе контроля и в основной группе, полученные до начала стимуляции, не связаны с ее исходом.

Мы установили, что в группе контроля в ответ на проводимую ССО отмечалось достоверное снижение концентрации альбумина и ИЛ-8, не оказывающее влияния на исход программ ЭКО. Тогда как в основной группе отмечена достоверная взаимосвязь динамических характеристик некоторых иммунологических показателей с исходом программы ЭКО (табл. 3).

В группе инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 ст. и положительным исходом программы ЭКО выявлены статистически значимо повышенные концентрации регуляторных белков и ингибиторов протеиназ ( $\alpha 2$ -МГ и  $\alpha 1$ -АТ) в день ТВП, как в сравнении с показателями при отрицательном исходе, так и в сравнении с показателями в данной группе до ССО. При этом уровни ЛФ, а также ИЛ-6 и ИЛ-8, снижались в ответ на ССО и не влияли на исход программы ЭКО. Содержание альбумина оставалось неизменным, а показатели ИФН- $\gamma$  повышались в обеих группах в сравнении с результатами до вступления в программу и также не оказывали влияния на результативность программ ЭКО.

Таблица 2

Иммунологические показатели в сыворотке крови женщин с аденомиозом 1-2 ст. до индукции суперовуляции и в день ТВП в сравнении с группой контроля ( $M \pm m$ )

Table 2

Immunological parameters in the blood serum of women with adenomyosis 1-2 tbsp. before the induction of superovulation and on the day of TBP in comparison with the control group ( $M \pm m$ )

Показатели	До программы		В день ТВП		P	P1
	Аденомиоз (n = 60)	Контроль (n = 37)	Аденомиоз (n = 60)	Контроль (n = 37)		
$\alpha 2$ -МГ г/л	2,10 $\pm$ 0,12	2,57 $\pm$ 0,09	2,39 $\pm$ 0,13	2,54 $\pm$ 0,12	0,155	0,718
$\alpha 1$ -АТ г/л	2,61 $\pm$ 0,14	3,08 $\pm$ 0,13	2,89 $\pm$ 0,152	3,05 $\pm$ 0,09	0,233	0,421
ЛФ мг/л	1,51 $\pm$ 0,11	1,12 $\pm$ 0,05	0,89 $\pm$ 0,088	1,09 $\pm$ 0,07	0,001	0,749
АЛБ г/л	45,01 $\pm$ 0,49	45,79 $\pm$ 0,55	45,70 $\pm$ 0,549	42,85 $\pm$ 0,46	0,417	< 0,001
ФНО- $\alpha$ пкг/мл	3,49 $\pm$ 0,31	1,15 $\pm$ 0,06	1,63 $\pm$ 0,096	1,46 $\pm$ 0,23	< 0,001	0,623
ИЛ-6 пкг/мл	3,55 $\pm$ 0,38	1,34 $\pm$ 0,05	1,01 $\pm$ 0,153	1,48 $\pm$ 0,19	< 0,001	0,432
ИЛ-8 пкг/мл	18,52 $\pm$ 1,82	6,38 $\pm$ 0,36	3,83 $\pm$ 0,363	3,87 $\pm$ 0,6	< 0,001	< 0,001
ИФН- $\gamma$ пкг/мл	3,60 $\pm$ 0,25	4,36 $\pm$ 0,2	5,98 $\pm$ 0,182	4,5 $\pm$ 0,25	< 0,001	0,525

**Примечание:** p – статистическая значимость различий изучаемых иммунологических параметров до и после индукции суперовуляции в группе с аденомиозом 1-2 ст.; p1 – статистическая значимость различий изучаемых иммунологических параметров до и после индукции суперовуляции в контрольной группе.

**Note:** p – statistical significance of the differences in the studied immunological parameters before and after the induction of superovulation in the group with grade 1-2 adenomyosis; p1 – statistical significance of the differences in the studied immunological parameters before and after the induction of superovulation in the control group.

Таблица 3

Динамика концентрации регуляторно–транспортных белков и цитокинов сыворотки крови пациенток с аденомиозом 1–2 ст. в зависимости от исхода программы (M ± m)

Table 3

The dynamics of the concentration of regulatory transport proteins and cytokines in the blood serum of patients with adenomyosis of 1–2 tbsp. depending on the outcome of the program (M ± m)

Показатели	До вступления (после лечения)			В день ТВП		
	Б– (n = 37)	Б+ (n = 23)	U <sup>1</sup> (p)	Б– (n = 37)	Б+ (n = 23)	U <sup>1</sup> (p)
α2-МГ, г/л	2,14 ± 0,216	2,06 ± 0,103	0,32 (0,753)	2,17 ± 0,147	2,73 ± 0,212	U = 2,17 p = 0,030
α1-АТ, г/л	2,65 ± 0,140	2,58 ± 0,245	0,19 (0,851)	2,64 ± 0,193	3,28 ± 0,222	U = 1,99 p = 0,047
ЛФ, мг/л	1,38 ± 0,132	1,64 ± 0,171	1,06 (0,297)	0,81 ± 0,109	1,02 ± 0,147	U = 1,1 p = 0,273
Альбумин, г/л	45,2 ± 0,487	44,82 ± 0,841	0,36 (0,724)	46,27 ± 0,951	45,04 ± 0,667	U = 1,29 p = 0,198
ОБ, г/л	77,58 ± 0,887	79,5 ± 1,579	0,91 (0,368)	80,06 ± 1,42	82,07 ± 1,30	U = 0,90 p = 0,366
ФНО-α, пкг/мл	3,43 ± 0,329	3,55 ± 0,535	0,17 (0,867)	1,61 ± 0,154	1,66 ± 0,105	U = 0,22 p = 0,826
ИЛ-6, пкг/мл	3,54 ± 0,421	3,56 ± 0,638	0,02 (0,982)	0,95 ± 0,234	1,09 ± 0,191	U = 0,8 p = 0,425
ИЛ-8, пкг/мл	19,96 ± 1,863	17,08 ± 3,092	0,7 (0,487)	3,97 ± 0,588	3,65 ± 0,373	U = 0,85 p = 0,396
ИФН-γ, пкг/мл	3,73 ± 0,269	3,47 ± 0,429	0,47 (0,639)	5,99 ± 0,289	5,98 ± 0,205	U = 0,08 p = 0,934

**Примечание:** U(p) – достоверность динамики иммунологических показателей в ответ на индукцию суперовуляции в программе ЭКО; U<sup>1</sup>(p) – достоверность различий иммунологических показателей в зависимости от исхода ЭКО на каждом этапе исследования.

**Note:** U (p) – reliability of the dynamics of immunological parameters in response to the induction of superovulation in the IVF program; U<sup>1</sup> (p) – reliability of differences in immunological parameters depending on the outcome of IVF at each stage of the study.

Таким образом, проведенное исследование показало, что иммунологический профиль некоторых факторов врожденного иммунитета: провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-6, хемокин ИЛ-8 и ИФН-γ), иммунорегуляторные белки (α2-МГ, α1-АТ и ЛФ) в сыворотке крови женщин с аденомиозом 1-2 ст., вступающих в программу ЭКО, имеет существенные отличия от показателей здоровых женщин. В частности, у них снижены уровни α2-МГ и α1-АТ и повышены концентрации цитокинов ФНО-α, ИЛ-6, хемокина ИЛ-8, а также лактоферрина. Изменение показателей в ответ на ССО также различались у пациенток с аденомиозом 1-2 ст. и здоровых женщин.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Малочисленность литературных данных о патогенетических и триггерных механизмах развития аденомиоза, неизученность роли иммунной системы и, в частности, иммуномодулирующих белков в них, определила актуальность проведенного исследования.

Полученные нами существенные различия в показателях исследованных факторов врожденного иммунитета у женщин с аденомиозом 1-2 ст. и здо-

ровых женщин (с бесплодием, связанным с мужским фактором), вступающих в программу ЭКО, свидетельствуют об участии вышеперечисленных иммунорегуляторных белков и цитокинов в патогенезе данного заболевания и указывают на перспективность дальнейшего изучения роли иммунной системы в его развитии, а также поиска диагностических маркеров аденомиоза.

Дополнительным подтверждением существенной роли иммунной системы в патогенезе аденомиоза являются большие различия в показателях иммунорегуляторных белков и цитокинов в крови пациенток с аденомиозом и здоровых женщин в ответ на стимуляцию суперовуляции. Так, у здоровых женщин отмечено снижение уровня сывороточного альбумина и ИЛ-8 в ответ на ССО, не оказывающих влияния на результативность программ ЭКО, что позволило нам оценить эти изменения как нормальные в ответ на ССО. Тогда как у инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 ст. выявлен более обширный спектр изменений в ответ на ССО, выражающийся в повышении концентраций иммунорегуляторных α2-МГ, α1-АТ и ИФН-γ и снижении провоспалительных цитокинов и хемокина ИЛ-8.

Кроме того, повышение уровней α2-МГ и α1-АТ в день ТВП ассоциируются с положительным исхо-

дом программы ЭКО у женщин с аденомиозом 1-2 ст. в «свежем» цикле, а отсутствие повышения данных показателей может рассматриваться как прогностические маркеры неудачи имплантации и служить показанием к криоконсервации эмбрионов с целью отсроченного их переноса в полость матки после курса дополнительной предимплантационной подготовки.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, иммунологический профиль сыворотки крови инфертильных женщин с аденомиозом 1-2 ст., вступающих в программу ЭКО, существенно отличается от здоровых женщин; проведение ССО способствует повышению сывороточных концентраций белков-ингибиторов протеиназ ( $\alpha 2$ -

МГ и  $\alpha 1$ -АТ), обладающих иммунорегуляторными свойствами и ИФН- $\gamma$  у пациенток с аденомиозом 1-2 ст., снижению провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, хемокина ИЛ-8). Отрицательный исход программы ЭКО у женщин с аденомиозом 1-2 ст. ассоциирован с отсутствием повышения уровней белков ( $\alpha 2$ -МГ и  $\alpha 1$ -АТ) в сыворотке крови в ответ на проведение ССО.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Aksenenko AA, Gus AI, Mishieva NG. Adenomyosis and infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 4; 41-47. Russian (Аксененко А.А., Гус А.И., Мишиева Н.Г. Аденомиоз и бесплодие //Акушерство и гинекология. 2021. № 4. С. 41-47.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.41-47>
2. Clinical guidelines. Endometriosis ICD 10: N80. Feb 2020. Russian (Клинические рекомендации. Эндометриоз. МКБ 10: N80. 2020 г.)
3. Buggio L, Monti E, Gattei U, Dridi D, Vercellini P. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. *Minerva Ginecol*. 2018; 70(3): 295-302. <https://dx.doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04163-6>
4. Adamyan LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, Balan VE, Bezhenar VF, Gevorkyan MA, et al. Concomitant benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (fibroids, adenomyosis, endometrial hyperplasia): a tutorial. М., 2015. 104 p. Russian (Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Балан В.Е., Безенарь В.Ф., Геворкян М.А. и др. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): уч. пособие. М., 2015. 104 с.)
5. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014; 29(5): 964-977. doi: 10.1093/humrep/deu041
6. Yazbeck C, Falcone S, Ballout A, Gauche-Cazalis C, Epelboin S, Patrat C et al. An update on adenomyosis and implantation. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015; 43(10): 665-669. doi: 10.1016/j.gybofe.2015.09.001
7. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A, et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online*. 2014; 29(5): 606-611. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.07.021
8. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodeling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta*. 2013; 34(2): 100-105. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.017>
9. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20: 465-477. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017
10. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil. Steril*. 2017; 108(3): 483-490. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.025>
11. Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod*. 2010; 25(3): 569-574. doi: 10.1093/humrep/dep474
12. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunol*. 2012; 93(1): 58-63. doi: 10.1016/j.jri.2011.12.00
13. Yang JH, Wu MY, Chen MJ et al. Increased matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 secretion but unaffected invasiveness of endometrial stromal cells in adenomyosis. *Fertil. Steril*. 2009; 91(5): 2193-2198.
14. Likhacheva VV, Bazhenova LG, Zorina RM, Markdorf AG, Chirikova TS, Shramko SV, Filimonov SN. Regulatory and transport proteins of blood serum and follicular fluid in prediction of efficiency of the programs of in vitro fertilization in women with adenomyosis. *Medicine in Kuzbass*. 2017; 16(3): 64-69. Russian (Лихачева В.В., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Маркдорф А.Г., Чирикова Т.С., Шрамко С.В., Филимонов С.Н. Регуляторно-транспортные белки сыворотки крови и фолликулярной жидкости в прогнозе результативности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с аденомиозом //Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 3. С. 64-69.)
15. Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J Endocrinol*. 2011; 210(1): 5-14.
16. 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; 23(1): 124-133. doi: 10.1177/1933719115597761

17. Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(17): 1956-1973. doi: 10.2174/138161209788453202
18. Siqueiros-Cendon T, Arevalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, Garcia-Montoya IA, Salazar-Martinez J, Rascon-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin.* 2014; 35(5): 557-566. doi: 10.1038/aps.2013.200
19. Zorin NA, Levchenko VG, Zorina RM, Zorina VN. A role of macroglobulins in reproductive function (Literature review). *Obstetrics and Gynecology.* 2005; 4: 7-8. Russian (Зорин Н.А., Левченко В.Г., Зорина Р.М., Зорина В.Н. Роль макроглобулинов в репродуктивной функции (Обзор литературы) //Акушерство и гинекология. 2005. № 4. С. 7-8.)
20. Prasnikar E, Kunej T, Knez J, Repnik K, Potocnik U, Kovacic B. Determining the molecular background of endometrial receptivity in adenomyosis. *Biomolecules.* 2020; 10(9): 1311. <https://dx.doi.org/10.3390/biom10091311>
21. Nazarenko TA. Stimulation of ovarian function. М.: MEDpress, 2015. 272 p. Russian (Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс, 2015. 272 с.)

**КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:**

ЛИХАЧЕВА Виктория Васильевна, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5,

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

E-mail: viroli@mail.ru ORCID: 0000-0002-5637-7590

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****INFORMATION ABOUT AUTHORS**

ЛИХАЧЕВА Виктория Васильевна, доктор мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: viroli@mail.ru ORCID: 0000-0002-5637-7590	LIKHACHEVA Viktoriya Vasilievna, doctor of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: viroli@mail.ru ORCID: 0000-0002-5637-7590
АЗАРОВА Ольга Валентиновна, врач акушер-гинеколог, ООО «Эксперт», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: az.o@mail.ru ORCID: 0000-0002-2954-7494	AZAROVA Olga Valentinovna, obstetrician-gynecologist, «Expert» LLC, Novokuznetsk, Russia. E-mail: az.o@mail.ru ORCID: 0000-0002-2954-7494
ТРЕТЬЯКОВА Татьяна Васильевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ptv@yandex.ru	TRETYAKOVA Tatyana Vasilievna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ptv@yandex.ru
РЕНГЕ Людмила Владимировна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: l.renge@mail.ru ORCID: 0000-0002-7237-9721	RENGE Lyudmila Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: l.renge@mail.ru ORCID: 0000-0002-7237-9721
ШРАМКО Светлана Владимировна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: shramko_08@mail.ru ORCID: 0000-0003-1299-165X	SHRAMKO Svetlana Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: shramko_08@mail.ru ORCID: 0000-0003-1299-165X
ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru ORCID: 0000-0001-6816-6064	FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru ORCID: 0000-0001-6816-6064
АЙЗИКОВИЧ Борис Исаевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра фундаментальной медицины ИМПЗ, ФГАОУ ВО ННИГУ, г. Новосибирск, Россия. E-mail: dr.ayzikovich@gmail.com	AIZIKOVICH Boris Isaevich, doctor of medical sciences, professor, department of fundamental medicine IMPZ, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia. E-mail: dr.ayzikovich@gmail.com