

Статья поступила в редакцию 15.09.2017 г.

Лихачева В.В., Зорина Р.М., Баженова Л.Г., Маркдорф А.Г., Архипова С.В., Филимонов С.Н.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

Группа компаний «Мать и дитя», клиника женского здоровья и репродукции человека «Медика»,
Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

СОДЕРЖАНИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И Фолликулярной Жидкости у Женщин с Синдромом Поликистозных Яичников, Участвующих в Программе ЭКО

Цель исследования. Изучение содержания и влияния на исходы программ ЭКО некоторых цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкинов 6 и 8 (ИЛ-6 и ИЛ-8), а также интерферона гамма (ИФН- γ) в сыворотке крови и фолликулярной жидкости инфертильных женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и с трубным бесплодием.

Материалы и методы. Обследованы 68 пациенток, проходившие лечение бесплодия методом ЭКО, из них 31 пациентка с СПКЯ, из которых у 16 женщин (51,6 %) беременность наступила и у 15 (48,4 %) – не наступила. Группу сравнения составили 37 женщин с трубным бесплодием, из них у 18 пациенток (48,6 %) беременность наступила и у 19 (51,4 %) – не наступила. Содержание ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α и ИФН- γ определяли методом ИФА с использованием соответствующих коммерческих тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия).

Результаты. Уровень ФНО- α , интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в сыворотке крови у женщин с СПКЯ был статистически значимо ниже, чем при трубном бесплодии, а ИФН- γ , наоборот, выше. Уровень ИЛ-8 ниже 100 пг/мл в фолликулярной жидкости пациенток с СПКЯ с вероятностью 95 % позволяет предполагать отрицательный исход программы ЭКО. При трубном бесплодии предиктором отрицательного исхода программы ЭКО было повышение сывороточного уровня ИЛ-6 более 2,5 пг/мл.

Выводы. Уровень ИЛ-8 ниже 100 пг/мл в фолликулярной жидкости инфертильных пациенток с СПКЯ, а также повышение сывороточного ИЛ-6 более 2,5 пг/мл у женщин с трубным бесплодием можно рекомендовать в качестве предикторов отрицательного исхода программ ЭКО. При получении таких результатов целесообразно решить вопрос об отсроченном переносе эмбрионов с целью проведения дополнительного курса иммуномодулирующей терапии в рамках предимплантационной подготовки.

Ключевые слова: ЭКО; цитокины; бесплодие; синдром поликистозных яичников; ФНО- α ; ИЛ-6; ИЛ-8; ИФН- γ .

Likhacheva V.V., Zorina R.M., Bazhenova L.G., Markdorf A.G., Arkhipova S.V., Filimonov S.N.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians –

Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,

Group of Companies «Mother and Child», Clinic of Women's Health and Human Reproduction «Medica»,

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

CONTENT AND PROGNOSTIC VALUE OF SOME CYTOKINES IN BLOOD SERUM AND FOLLICULAR FLUID IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME PARTICIPATING IN THE IVF PROGRAM

Research objective. Study of the content as well as the effect on IVF program outcomes of certain cytokines (tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins 6 and 8 (IL-6 and IL-8), as well as interferon gamma (IFN- γ) in blood serum and follicular fluid in infertile female with polycystic ovarian syndrome (PCOS) and tubal factor of infertility.

Materials and methods. The study included 68 female patients undergoing treatment for fertility regeneration with the IVF method, among them 31 patients with PCOS, out of whom 16 women (51.6 %) with positive IVF outcome and 15 women (48.4 %) with no pregnancy occurred. The comparison group included 37 women with tubal factor of infertility, among those in 18 (48.6 %) pregnancy occurred and in 19 cases (51.4 %) it did not. The content of IL-8, IL-6, TNF- α , IFN- γ was determined by EIA method with application of corresponding commercial test systems («Vector-Best» JSC, Novosibirsk, Russia).

Results. The levels of TNF- α , interleukin-6 and interleukin-8 in blood serum of the women with PCOS was statistically significantly lower than in the women with tubal factor of infertility, and IFN- γ on the contrary was higher. IL-8 level was below 100 pg/ml in follicular fluid in the patients with PCOS suggests negative IVF program outcome with the probability of 95 %. In tubal factor of infertility the increase in serum level of IL-6 with threshold value over 2.5 pg/ml can serve as a predictor of negative IVF program outcome.

Conclusions. The level of IL-8 below 100 pg/ml in the follicular fluid of the infertile patients with PCOS, as well as the increase in serum IL-6 of more than 2.5 pg/ml in the women with tubal infertility can be recommended as predictors of the negative outcome of the IVF programs. When obtaining such results during the IVF program, it is advisable to resolve the issue of delayed transfer of embryos for the purpose of conducting an additional course of immunomodulatory therapy in the framework of preimplantation preparation.

Key words: IVF; cytokines; infertility; polycystic ovarian syndrome; TNF- α ; IL-6; IL-8; IFN- γ .

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одна из основных причин эндокринного бесплодия у женщин. Несомненно, эндокринная

система играет важную роль в контроле иммунологической реактивности организма; с другой стороны, приводятся многочисленные аргументы в пользу нис-

ходящего влияния системы иммунитета в целом и отдельных ее эффекторов на эндокринные функции [1]. Данные ряда исследований доказывают важную роль цитокинов в регуляции ряда физиологических процессов (сон, овуляция и других) [2]. Показана вероятность наличия андрогенпродуцирующего фактора (АПФ), имеющего иммунный генез и участвующего в поддержании нормального уровня овариального резерва у женщин. Существование такого АПФ может свидетельствовать о функционировании еще неизвестной надпочечниковой аутоиммунной системы [3]. Гиперсекреция паракринных факторов приводит к дефициту фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и гиперсекреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), что, в свою очередь, приводит к прекращению развития фолликулов на антральной стадии и формированию типичных увеличенных яичников с множественном мелких фолликулов и ановуляцией [1].

Бесплодие при СПКЯ ряд авторов связывают с аутоиммунной патологией, полиморфизмом генов различных цитокинов [4], экспрессия которых, включая ИЛ-6, ИЛ-8, ассоциирована как с воспалением, так и с онкопролиферацией [5].

Результаты ряда исследований показывают, что ткань яичников при СПКЯ оказывает влияние на уровни цитокинов путем изменения экспрессии генов, детерминирующих синтез этих молекул. В частности, при СПКЯ в состоянии повышенной экспрессии пребывают гены фактора роста DUSP1 и фактора коагуляции TFPI2, которые ассоциированы с воспалением и вовлечены в патофизиологию развития СПКЯ [6]. Также отмечено, что СПКЯ изменяет экспрессию толл-подобных рецепторов 4 и 9 типов в гранулезных клетках, клетках теки и кучевых клетках ооцитов [7], что, вероятно, также может быть причиной изменения уровней цитокинов, в том числе ассоциированных с неблагоприятным исходом развития беременности.

Эти факторы нельзя не учитывать, планируя ЭКО, поэтому нами предпринята попытка комплексной оценки уровней цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8, а также ИФН- γ у женщин с СПКЯ, участвовавших в программе ЭКО, с целью выявления их влияния на исход программы ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 68 пациенток (средний возраст $34,2 \pm 2,6$ года), проходившие лечение бесплодия методом ЭКО. Обследование и лечение проводилось на базе клиники «Медика» группы компаний «Мать и дитя» (г. Новокузнецк). В зависимости от исхода лечения ретроспективно были сформированы 2 группы. В состав I группы была включена

31 пациентка с бесплодием и СПКЯ, из них 16 (51,6 %) с положительным результатом ЭКО (эхографически подтвержденной беременностью) и 15 (48,4 %) женщин, у которых беременность не наступила. Возраст обследованных женщин колебался в пределах от 26 до 39 лет, длительность бесплодия составила в среднем $5,9 \pm 1,8$ лет. В группу сравнения (II группа) были включены 37 женщин сопоставимого возраста (от 27 до 38 лет) с трубным фактором бесплодия, из них у 18 (48,6 %) беременность наступила и в 19 случаях (51,4 %) — не наступила.

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 программа ЭКО. Индукция суперовуляции в обеих группах проводилась по «короткому» протоколу с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона по стандартной методике [8]. Оплодотворение ооцитов производилось методом ЭКО. Селективный перенос 1 бластоцисты — 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 (ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α) и ИФН- γ определяли методом ИФА с использованием соответствующих коммерческих тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия).

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 критерия Манна-Уитни ввиду отличия закона распределения числовых переменных от нормального. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень ФНО- α , интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в сыворотке крови у женщин с СПКЯ был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения, а ИФН- γ , наоборот, выше. Аналогичная картина наблюдалась и при анализе фолликулярной жидкости: концентрация ФНО- α и ИЛ-8 были статистически

Корреспонденцию адресовать:

ЛИХАЧЕВА Виктория Васильевна,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Тел.: +7-905-905-35-49.
E-mail: viroli@mail.ru

значимо ниже в группе женщин с СПКЯ по сравнению с группой пациенток с трубным фактором бесплодия, а интерферона – выше (табл. 1). Известно, что ИФН- γ способен активно стимулировать дифференцировку В-клеток и усиливать выработку антител [10], а также воздействовать на макрофаги, провоцируя формирование активных форм кислорода и образование NO-радикалов. Они, в числе прочего, способны повреждать регуляторно-транспортные белки, включая альфа-2-макроглобулин ($\alpha 2$ -МГ) [11]. О наличии подобного эффекта можно судить по парадоксальному накоплению $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови при данной патологии, а также по более широкому разбросу индивидуальных показателей ИЛ-6, модулирующего синтез $\alpha 2$ -МГ, и по снижению количеству ФНО- α . Известно, что окисление $\alpha 2$ -МГ приводит к изменению его сродства с ФНО- α , а также к снижению эффективности регуляции синтеза и транспорта цитокинов, осуществляемых данным белком [12]. Нельзя исключать и влияние вирусносительства на патогенез СПКЯ. Известно, что некоторые вирусы (к примеру, Herpes simplex) стимулируют синтез ИФН- γ . Проявления жизнедеятельности вирусов, не приводящие к развитию воспалительного ответа, но влияющие в конечном итоге на геном, вполне способны привести к развитию аутоиммунной патологии.

Содержание цитокинов, изучаемое на уровне генной экспрессии при СПКЯ, говорит в пользу наличия так называемой обратной связи: при повышении уровня цитокинов понижается экспрессия соответствующего гена в ткани. В частности, Schmidt J. с соавторами (2014) показали, что гены пяти ассоциированных с воспалением белков (CCL2, IL1R1, IL8, NOS2, TIMP1) в ткани центральной стромы яичников на фоне СПКЯ находятся в состоянии пониженной экспрессии [6].

В работах отечественных ученых показано, что отрицательный исход программы ЭКО и привычное невынашивание беременности сопровождаются повышением концентрации цитокинов, ассоциированных с повышением иммунного ответа по Th1 типу, провоспалительному. Именно балансом иммуномодули-

рующих и иммуносупрессивных эффектов в организме матери, в реализации которых непосредственное участие принимают регуляторные протеины – компоненты цитокиновой системы, определяется прогрессирование беременности. По мнению Радзинского В.Е. и соавторов, особое значение имеют уровни ИЛ-4, ИФН- γ , а также соотношение Th1/Th2 [13].

После определения отдельных цитокинов у женщин с СПКЯ и трубным бесплодием была исследована также сопряженность изученных биомаркеров с исходом программы ЭКО. В группе сравнения (женщины с трубным фактором бесплодия) при отрица-

Таблица 1
Результаты сравнения концентрации цитокинов и интерферона гамма в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у женщин с СПКЯ и трубным фактором бесплодия
Table 1
The results of the comparison of the concentration of cytokines and interferon gamma in blood serum and follicular fluid in the women with PCOS and tubal factor of infertility

Анализируемые показатели		Группа с СПКЯ (N = 31)	Группа сравнения (N = 37)	Статистическая значимость
Сыворотка крови				
ФНО- α (пг/мл)	M \pm m	0,63 \pm 0,159	1,48 \pm 0,202	U = 3,27
	95% ДИ	0,31-0,95	1,07-1,89	p = 0,001
ИЛ-6 (пг/мл)	M \pm m	1,38 \pm 0,341	1,86 \pm 0,263	U = 2,19
	95% ДИ	0,68-2,08	1,33-2,4	p = 0,028
ИЛ-8 (пг/мл)	M \pm m	2,47 \pm 0,333	4,37 \pm 0,545	U = 2,69
	95% ДИ	1,79-3,15	3,26-5,48	p = 0,007
ИФН- γ (пг/мл)	M \pm m	7,3 \pm 0,183	5,63 \pm 0,403	U = 2,74
	95% ДИ	6,92-7,67	4,81-6,45	p = 0,006
Фолликулярная жидкость				
ФНО- α (пг/мл)	M \pm m	1,07 \pm 0,291	1,73 \pm 0,227	U = 2,71
	95% ДИ	0,47-1,67	1,27-2,19	p = 0,007
ИЛ-6 (пг/мл)	M \pm m	14,61 \pm 2,296	16,02 \pm 1,698	U = 1,17
	95% ДИ	9,86-19,36	12,58-19,46	p = 0,242
ИЛ-8 (пг/мл)	M \pm m	164,58 \pm 16,845	260,28 \pm 10,091	U = 4,32
	95% ДИ	129,74-199,43	239,84-280,73	p < 0,001
ИФН- γ (пг/мл)	M \pm m	6,98 \pm 0,238	5,03 \pm 0,285	U = 4,21
	95% ДИ	6,48-7,47	4,46-5,61	p < 0,001

Примечания: СПКЯ - синдром поликистозных яичников; ФНО- α - фактор некроза опухолей-альфа; ИЛ-6 и ИЛ-8 - интерлейкин 6 и 8; ИФН- γ - интерферон гамма.

Notes: PCOS - polycystic ovarian syndrome; TNF- α - tumor necrosis factor- α ; IL-6 and IL-8 - interleukins 6 and 8; IFN- γ - interferon gamma.

Сведения об авторах:

ЛИХАЧЕВА Виктория Васильевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: viroli@mail.ru

ЗОРИНА Раиса Михайловна, доктор биол. наук, ведущий науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория иммунологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

БАЖЕНОВА Людмила Григорьевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: l_bagenova@mail.ru

МАРКДОРФ Аркадий Геннадьевич, канд. мед. наук, медицинский директор, Группа компаний «Мать и дитя», клиника женского здоровья и репродукции человека «Медика», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: markdorf@mail.ru

АРХИПОВА Светлана Викторовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория иммунологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

тельном исходе программы ЭКО отмечалось повышение сывороточного ИЛ-6, не приводя к изменению содержания прочих изучаемых цитокинов. Аналогичные данные получены Liang PY. (2015), показавшим, что у женщин с рецидивирующей неудачей имплантации в ходе ЭКО обнаруживались более высокие сывороточные концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-4, нежели у женщин с удачно завершившейся программой ЭКО (все маркеры имели достоверные различия уровней, $p < 0,01$). Результаты предполагали сдвиг

в сторону провоспалительного состояния в периферической крови женщин с неудачей имплантации [14].

У женщин с СПКЯ положительный исход программы ЭКО сопровождался относительным повышением уровня ИЛ-8 в фолликулярной жидкости по сравнению с отрицательным исходом (табл. 2). Этому цитокину в аспекте ЭКО посвящены единичные исследования. В частности, показано, что ИЛ-8 является значимым молекулярным регулятором фолликулогенеза [15], поэтому выявление ассоциации это-

Таблица 2
Результаты сравнения концентрации цитокинов и интерферона гамма в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в зависимости от исхода программы ЭКО женщин с СПКЯ и с трубным фактором бесплодия

Table 2
The results of the comparison of the concentration of cytokines and interferon gamma in blood serum and follicular fluid depending on the outcome of the IVF program in the women with PCOS and tubal factor of infertility

Анализируемые показатели	Группа с СПКЯ (N = 31)		Статистическая значимость	Группа сравнения (N = 37)		Статистическая значимость
	Б- (N = 15)	Б+ (N = 16)		Б- (N = 19)	Б+ (N = 18)	
Сыворотка крови						
ФНО-α (пг/мл)	M ± m	0,47 ± 0,178	U = 0,45 p = 0,654	1,32 ± 0,292	1,66 ± 0,278	U = 1,08 p = 0,28
	95% ДИ	0,09-0,84		0,71-1,93	1,07-2,24	
ИЛ-6 (пг/мл)	M ± m	1,08 ± 0,329	U = 1,03 p = 0,303	2,37 ± 0,443	1,29 ± 0,191	U = 2,32 p = 0,020
	95% ДИ	0,38-1,78		1,44-3,29	0,89-1,70	
ИЛ-8 (пг/мл)	M ± m	2,9 ± 0,567	U = 1,05 p = 0,294	4,59 ± 0,921	4,12 ± 0,548	U = 0,14 p = 0,887
	95% ДИ	1,69-4,11		2,65-6,52	2,96-5,28	
ИФН-γ (пг/мл)	M ± m	7,29 ± 0,297	U = 0,26 p = 0,797	5,67 ± 0,59	5,58 ± 0,561	U = 0,1 p = 0,924
	95% ДИ	6,65-7,92		4,44-6,91	4,39-6,77	
Фолликулярная жидкость						
ФНО-α (пг/мл)	M ± m	0,63 ± 0,124	U = 1,42 p = 0,155	1,44 ± 0,232	2,05 ± 0,397	U = 0,89 p = 0,371
	95% ДИ	0,36-0,906		0,95-1,92	1,21-2,88	
ИЛ-6 (пг/мл)	M ± m	15,33 ± 3,528	U = 0,38 p = 0,707	15,09 ± 1,392	17,06 ± 3,275	U = 0,7 p = 0,483
	95% ДИ	7,57-23,09		12,17-17,99	10,15-23,97	
ИЛ-8 (пг/мл)	M ± m	125,3 ± 16,9	U = 2,45 p = 0,014	262,7 ± 14,5	257,5 ± 14,2	U = 0,38 p = 0,704
	95% ДИ	87,9-162,7		232,2-293,2	227,4-287,6	
ИФН-γ (пг/мл)	M ± m	6,83 ± 0,219	U = 0,75 p = 0,452	5,11 ± 0,339	4,96 ± 0,48	U = 0,12 p = 0,907
	95% ДИ	6,34-7,30		4,4-5,814	3,94-5,96	

Примечания: СПКЯ - синдром поликистозных яичников; Б+ - в результате ЭКО женщины забеременели (N - количество пациенток);

Б- - в результате ЭКО женщины не забеременели (N - количество пациенток); ФНО-α - фактор некроза опухолей-альфа;

ИЛ-6 и ИЛ-8 - интерлейкин 6 и 8; ИФН-γ - интерферон гамма.

Notes: PCOS - polycystic ovarian syndrome; B+ - as a result of IVF women got pregnant (N is the number of the patients);

B- - as a result of IVF women did not get pregnant (N is the number of the patients); TNF-α - tumor necrosis factor-alfa;

IL-6 and IL-8 - interleukins 6 and 8; IFN-γ - interferon gamma.

Information about authors:

LIKHACHEVA Victoria Vasilyevna, Candidate of Medical Sciences, teaching assistant, the chair of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: viroli@mail.ru

ZORINA Raisa Michailovna, Doctor of Biology, leading research fellow of the research laboratory of immunology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

BAZHENOVA Lyudmila Grigoryevna, MD, professor, head of the chair of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: l_bagenova@mail.ru

MARKDORF Arkady Gennadyevich, Candidate of Medical Sciences, Medical Director, Group of Companies «Mother and Child», Clinic of Women's Health and Human Reproduction «Medica», Novokuznetsk, Russia. E-mail: markdorf@mail.ru

ARKHIPOVA Svetlana Victorovna, Candidate of Medical Sciences, senior research fellow, the research laboratory of immunology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

FILIMONOV Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

го цитокина в фолликулярной жидкости с исходом программы может стать дополнительным фактором прогнозирования исхода программы ЭКО.

Синдром поликистозных яичников многие авторы относят к аутоиммунной патологии [4]. Согласно полученным результатам, при данном заболевании действительно наблюдался дисбаланс цитокинового профиля, не соответствующий ни классическим воспалительным проявлениям, ни иммунодефицитным состояниям. В частности, при отрицательном результате ЭКО выявлен низкий уровень ФНО- α , а также ИЛ-8.

Таким образом, отличительной особенностью цитокинового профиля инфертильных пациенток с СПКЯ являются низкие уровни ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и высокие — ИФН- γ , как в сыворотке крови, так и в фолликулярной жидкости.

В качестве предиктора исхода программы ЭКО у женщин с СПКЯ может рассматриваться ИЛ-8, уровень которого в фолликулярной жидкости ниже 100 пг/мл с вероятностью 95 % позволяет предполагать отрицательный исход программы.

У женщин группы сравнения (с трубным фактором бесплодия) предиктором отрицательного исхода программы ЭКО может быть использован сывороточный уровень ИЛ-6 с пороговым значением более 2,5 пг/мл.

При получении таких результатов во время проведения программы ЭКО целесообразно решить вопрос об отсроченном переносе эмбрионов с целью проведения дополнительного курса иммуномодулирующей терапии в рамках предимплантационной подготовки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Khaydarova FA, Musakhodzhaeva DA, Muzafarova SA. Interrelation of cytokines with the level of antimuller factor in polycystic ovary syndrome. *Cytokines and inflammation*. 2009; 8(4): 50-56. Russian (Хайдарова Ф.А., Мухаходжаева Д.А., Музафарова С.А. Взаимосвязь цитокинов с уровнем антимюллеровского фактора при синдроме поликистозных яичников // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8, № 4. С. 50-56.)
2. Kariagina A, Romanenko D, Ren SG. Hypothalamic-pituitary cytokine network. *Endocrinology*. 2004; 145(1): 104-112. doi: 10.1210/en.2003-0669
3. Gleicher N, Weghofer A, Kushnir VA. Is androgen production in association with immune system activation potential evidence for existence of a functional adrenal/ovarian autoimmune system in women? *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Jun 27; 11: 58. doi: 10.1186/1477-7827-11-58
4. Guo R, Zheng Y, Yang J, Zheng N. Association of TNF-alpha, IL-6 and IL-1 beta gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *BMC Genet*. 2015; 16: 5. doi: 10.1186/s12863-015-0165-4
5. Huddleston H, Irwin JC, Giudice LC. 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; 98(9): 3765-3775. doi: 10.1210/jc.2013-1923
6. Schmidt J, Weijdegard B, Mikkelsen AL. Differential expression of inflammation-related genes in the ovarian stroma and granulosa cells of PCOS women. *Mol Hum Reprod*. 2014 Jan; 20(1): 49-58. doi: 10.1093/molehr/gat051
7. Gu BX, Wang X, Yin BL. Abnormal expression of TLRs may play a role in lower embryo quality of women with polycystic ovary syndrome. *Syst Biol Reprod Med*. 2016 Oct; 62(5): 353-358. doi: 10.1080/19396368.2016.1187683
8. Nazarenko TA. Stimulation of ovarian function. M.: MEDpress Publ., 2015. 272 p. Russian. (Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс, 2015. 272 с.)
9. Borovikov VP, Borovikov I.P. Statistical analysis and data processing in a Windows environment. M.: Filin Publ., 1997. 608 p. Russian (Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филинь, 1997. 608 с.)
10. Yarinin A.A. Immunology. M.: GEOTAR-Media Publ., 2010. 752 p. Russian (Ярилин А.А. Иммунология. М.: Геотар-Медиа, 2010. 752 с.)
11. Chiabrando GA, Vides MA, Sanchez MC. Differential binding properties of human pregnancy zone protein- and alpha-2-macroglobulin-proteinase complexes to low-density lipoprotein receptor-related protein. *Arch Biochem Biophys*. 2002; 398(1): 73-78.
12. Wu G, Moris SM. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J*. 1998; 15: 336.
13. Radzinsky VE, Bondarenko KV, Soyunov MA, Zapertova EYu. Pro-inflammatory cytokines and their role in the genesis of habitual miscarriage. *Obstetrics and gynecology*. 2005; (5): 48-57. Russian (Радзинский В.Е., Бондаренко К.В., Союнов М.А., Запертова Е.Ю. Провоспалительные цитокины и их роль в генезе привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2005. № 5: С. 48-57.)
14. Liang PY, Diao LH, Huang CY, Lian RC. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent implantation failure. *Reprod Biomed Online*. 2015 Dec; 31(6): 823-826. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.08.009
15. Gazvani MR, Bates M, Vince G, Christmas S. Follicular fluid concentrations of interleukin-12 and interleukin-8 in IVF cycles. *Fertil Steril*. 2000 Nov; 74(5): 953-958.