

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-3-28-34

ЦИТОКИНЫ И РЕГУЛЯТОРНО-ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ В Фолликулярной жидкости и сыворотке КРОВИ ЖЕНЩИН ПРИ МАТОЧНОЙ ФОРМЕ БЕСПЛОДИЯ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

ЛИХАЧЕВА В.В., РЕНГЕ Л.В., БАЖЕНОВА Л.Г., ТРЕТЬЯКОВА Я.Н., АРХИПОВА С.В., ЗОРИНА Р.М.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия

ORIGINAL ARTICLE

PROINFLAMMATORY CYTOKINES, LACTOFERRIN, AND $\alpha 2$ -MACROGLOBULIN IN FOLLICULAR FLUID AND SERUM OF WOMEN WITH UTERINE INFERTILITY AT THE START OF IN VITRO FERTILIZATION PROGRAM

VICTORIA N. LIKHACHEVA, LYUDMILA V. RENGE, LYUDMILA G. BAZHENOVA, YANA N. TRETYAKOVA, SVETLANA V. ARKHIPOVA, RAISA M. ZORINA

Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Training (5, Prospekt Stroiteley, Novokuznetsk, 654005), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russian Federation

Резюме

Цель. Изучение содержания провоспалительных цитокинов (*TNF- α* , *ИЛ-6* и *ИЛ-8*, *IFN- γ*), лактоферрина (ЛФ) и $\alpha 2$ -макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) в венозной крови и фолликулярной жидкости женщин с маточной формой бесплодия, вступающих в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. В фолликулярной жидкости и в сыворотке крови 100 пациенток, проходивших лечение бесплодия методом ЭКО, определяли содержание цитокинов и ЛФ – методом иммуноферментного анализа и $\alpha 2$ -МГ – количественным ракетным иммуноэлектрофорезом. Получение фолликулярной жидкости осуществлялось во время проведения трансвагинальной пункции, венозной крови из локтевой вены – в тот же период. 38 пациенток имели трубное бесплодие, ассоциированное с хроническим эндометритом, 25 пациенток – аденомиоз, 37 женщин составили группу сравнения («чистый» трубный фактор бесплодия).

Результаты. В фолликулярной жидкости при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом, уровни изученных цитокинов и белков не отличались от показателей группы сравнения независимо от исхода программы. В крови женщин с отрицательным результатом ЭКО определялись значимо повышенные концентрации *TNF- α* и ЛФ. У женщин с аденомиозом в фолликулярной жидкости выявлены повышенные уровни *IFN- γ* , максимальные при отрицательном исходе ЭКО. В сыворотке крови данной группы уровни изученных цитокинов не отличались от результатов группы сравнения, однако содержание $\alpha 2$ -МГ в группе с негативным исходом программы было снижено.

Заключение. Дисбаланс цитокинов и регуляторно-транспортных белков в составе фолликулярной жидкости и венозной крови женщин с маточной формой бесплодия свидетельствует о сниженной вероятности наступления беременности при проведении процедуры ЭКО

вследствие негативного влияния воспалительных факторов на развитие ооцитов и их способность к имплантации.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, беременность, хронический эндометрит, аденомиоз, цитокины

Abstract

Aim. To investigate the levels of proinflammatory cytokines [tumor necrosis factor (*TNF*)- α , interleukin (*IL*)-6, *IL*-8, interferon (*IFN*)- γ], lactoferrin (*LF*), and α 2-macroglobulin (α 2-*MG*) in serum and follicular fluid of women with uterine infertility at the start of *in vitro* fertilization (IVF) program.

Materials and Methods. We collected 100 samples of follicular fluid and serum from women with uterine infertility following measurement of *TNF*- α , *IL*-6, *IL*-8, *IFN*- γ , and *LF* by enzyme-linked immunosorbent assay and α 2-*MG* by rocket immunoelectrophoresis. Out of 100, 38 patients suffered from chronic endometritis, 25 were diagnosed with adenomyosis, and 37 women had primary tubal infertility.

Results. No statistically significant differences were found between the patients with chronic endometritis and primary tubal infertility. Furthermore, there were no significant differences in serum cytokine, *LF*, or α 2-*MG* levels between the patients with adenomyosis and primary tubal infertility. Strikingly, we detected higher serum levels of *TNF*- α and *LF* and reduced level of α 2-*MG* in women with a negative IVF outcome. Follicular fluid of women with adenomyosis was characterized by an increased level of *IFN*- γ , which was also associated with the negative outcome of IVF.

Conclusion. Imbalance of *TNF*- α , *LF*, and α 2-*MG* in follicular fluid and serum of women with uterine infertility is associated with negative IVF outcome.

Keywords: *in vitro* fertilization, pregnancy, chronic endometritis, adenomyosis, cytokines.

English

Введение

По данным отечественных исследований, частота бесплодия в России составляет 10-15%, а в некоторых регионах приближается к 18% и имеет тенденцию к росту [1]. Одним из факторов, негативно влияющих на процесс имплантации, может быть патология эндометрия. Частота патологии эндометрия при бесплодии достигает 88% [2-3]. Одной из причин маточной формы бесплодия является аденомиоз, на долю которого приходится около 20% среди всех причин женского бесплодия [4]. В последнее время отмечается неуклонный рост заболеваемости аденомиозом во всех возрастных группах, в том числе у молодых женщин, не выполнивших свою репродуктивную функцию. Частота его выявления в популяции, по данным различных авторов, варьирует от 10 до 61% [5].

Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) отчасти позволяет решить проблему бесплодия, однако, несмотря на современные достижения науки и практики в этой области, эффективность программы ЭКО на сегодняшний день остается не выше 38,4% [6]. Поэтому важнейшей задачей на этапе подготовки к процедуре ЭКО является изучение патогенетических механизмов, выявление и коррекция факторов, отрицательно влияющих на прогноз наступления и исход ожидаемой бе-

ременности. 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 [7, 8]. По всей вероятности, при бессимптомном течении хронического эндометрита сохраняются изменения на молекулярном уровне показателей некоторых белков и цитокинов не только во внутриматочных аспиратах, но и в сыворотке крови. Подтверждением этому является повышенное содержание *IL*-6, *IL*-1 β , *TNF*- α в менструальной крови больных хроническим эндометритом [9], а также повышенные уровни некоторых сывороточных белков (альбумина, α 2-макроглобулина) и фактора роста – *VEGF* в маточных аспиратах, полученных перед проведением предгравидарной подготовки женщин при хроническом эндометрите в нерезультативных программах ЭКО [7]. Анализ аспиратов эндометрия перед проведением ЭКО у бесплодных женщин также показал, что неудачный результат ассоциирован с повышенным содержанием *TNF*- α и *IL*-10 при нормальном содержании *IL*-1 β [10]. У женщин с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, выявляется патологическая экспрессия клетками эндометрия *IL*-8 и его рецепторов *CXCR1*, *CVCR2* [11], экспрессия *IL*-6, *IL*-17, *IFN*- γ и снижение *IL*-10 [12].

На патологические процессы при бесплодии могут оказывать влияние и иммуномодуляторные белки, такие как лактоферрин и $\alpha 2$ -макроглобулин ($\alpha 2$ -МГ). Лактоферрин активно модулирует синтез цитокинов, обладает выраженной антибактериальной, противовирусной, антипаразитарной 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 [13]. $\alpha 2$ -макроглобулин является ингибитором протеиназ, оказывает иммуномодулирующее воздействие на синтез цитокинов, а также транспортирует их к клеткам-мишеням, защищая от разрушения свободными протеиназами [14].

Цель исследования

Изучение содержания некоторых провоспалительных цитокинов, лактоферрина и $\alpha 2$ -макроглобулина в венозной крови и фолликулярной жидкости женщин с маточной формой бесплодия, вступающих в программу ЭКО.

Материалы и методы

Обследование и лечение женщин проводилось на базе клиники «Медика» ГК «Мать и дитя», г. Новокузнецк.

В исследование включены 100 пациенток, проходившие лечение бесплодия методом ЭКО. В зависимости от причины infertility и исхода программ все женщины были разделены на подгруппы: 38 пациенток – с трубным бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, из которых забеременели 18 (48,6%) и не забеременели – 20 (51,4%); 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%).

Исследование проводилось согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г.

От всех принимавших в исследовании женщин было получено добровольное информированное согласие.

Всем пациенткам проводилось комплексное обследование в соответствии с приказом №107н 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. Оплодотворение ооцитов производилось методом ЭКО. Селективный перенос 1 бластоцисты – на 5-е сутки культивирования.

Получение фолликулярной жидкости и сыворотки венозной крови осуществлялось во время проведения трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов. Биологический материал замораживали при температуре -20°C и хранили до проведения исследований.

Содержание цитокинов (*IL-8*, *IL-6*, *TNF α* , *IFN γ*) определяли методом ИФА с использованием соответствующих коммерческих тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия).

Содержание $\alpha 2$ -МГ в фолликулярной жидкости и крови определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, концентрации ЛФ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе научно-исследовательской лаборатории иммунологии НГИУВа — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи сертифицированной программы InStat II (GraphPad, США, Ser.№ 9405). 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

При трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом, статистически достоверных отличий в содержании цитокинов и белков от группы сравне-

ния («чистый» трубный фактор) в составе фолликулярной жидкости выявить не удалось. Средние уровни иммунорегуляторных белков также оставались неизменными (таблица 1).

Белок Protein	Результат ЭКО In vitro fertilization outcome	Группа сравнения (трубное бесплодие) Primary tubal infertility	Виды бесплодия Causes of infertility	
			Хронический эндометрит Chronic endometritis	Аденомиоз Adenomyosis
TNF-α пкг/мл pg/mL	Беременность Positive	2,1±0,4 (n=18)	1,6±0,5 (n=18)	1,9±0,6 (n=12)
	Не забеременели Negative	1,5±0,2 (n=21)	2,2±0,7 (n=19)	1,7±0,3 (n=14)
IL-6 пкг/мл pg/mL	Беременность Positive	16,4±2,8	12,1±1,7	14,6±1,9
	Не забеременели Negative	16,5±1,9	17,5±2,9	21,9±5,7
IL-8 пкг/мл pg/mL	Беременность Positive	257,6±14,3	223,9±20,2	223,3±13,0
	Не забеременели Negative	267,0±14,2	261,2±20,8	241,5±20,2
IFN-γ пкг/мл pg/mL	Беременность Positive	5,0±0,5	4,7±0,5	6,4±0,2 p*=0,0360 p2**=0,0125
	Не забеременели Negative	5,0±0,3	5,8±0,5	6,8±0,5 p=0,0024
α2МГ α2-MG г/л g/L	Беременность Positive	0,14±0,02 (n=24)	0,14±0,02 (n=30)	0,18±0,03 (n=12)
	Не забеременели Negative	0,17±0,01 (n=41)	0,14±0,02 (n=35)	0,18±0,02 (n=15)
ЛФ LF мг/л mg/L	Беременность Positive	0,21±0,03	0,20±0,02	0,22±0,02
	Не забеременели Negative	0,21±0,02	0,23±0,03	0,21±0,03

Таблица 1.

Содержание цитокинов и иммунорегуляторных белков в фолликулярной жидкости при бесплодии различного генеза в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

Table 1.

The levels of cytokines and immunoregulatory proteins in the follicular fluid of women with uterine infertility at the start of in vitro fertilization program

Примечания: p - статистическая достоверность отличий от группы сравнения, p2-отличия от группы с хроническим эндометритом при сходном результате программы.

*statistically significant difference from the patients with primary tubal infertility, **statistically significant difference from the patients with chronic endometritis with a similar outcome.

При аденомиозе также не выявлено изменений уровня изученных белков и провоспалительных цитокинов (*TNF-α*, *ИЛ-6* и *ИЛ-8*) в составе фолликулярной жидкости (ФЖ). Повышение *IL-6* в группе женщин с отрицательным результатом ЭКО было недостоверным и связано с высокой индивидуальной вариабельностью показателей. Однако нами впервые установлено, что уровень *IFN-γ* в ФЖ при аденомиозе был статистически значимо повышен и при отрицательном исходе программы достигал максимальных величин.

Для выяснения значимости цитокинового профиля и концентрации регуляторно-транспортных белков в исходе ВРТ при маточной форме бесплодия, мы проанализировали их содержание и в сыворотке крови (таблица 2).

Необходимо подчеркнуть, что при изучении содержания цитокинов в венозной крови женщин их уровни у всех обследованных участ-

ниц ЭКО-программ не выходили за рамки максимальных нормативных значений, указанных производителем тест-систем.

При трубном бесплодии с хроническим эндометритом отмечались самые высокие уровни *TNF-α* и *ЛФ* в крови незабеременевших женщин.

У женщин с аденомиозом, участвующих в программах ЭКО, в сыворотке крови отсутствовали даже те минимальные изменения, что выявлялись при анализе ФЖ. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе незабеременевших женщин с аденомиозом определялась самая низкая средняя концентрация *α2МГ* в крови.

Обсуждение

Мы полагаем, что выявленный нами недостаток *IFN-γ* в составе ФЖ при трубном бесплодии в сочетании с хроническим эндометритом

Таблица 2.

Содержание цитокинов и иммунорегуляторных белков в фолликулярной жидкости при бесплодии различного генеза в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

Table 2.

The levels of cytokines and immunoregulatory proteins in the follicular fluid of women with uterine infertility at the start of in vitro fertilization program

Белок Protein	Результат ЭКО In vitro fertilization outcome	Группа сравнения (трубное бесплодие) Primary tubal infertility	Хронический эндометрит Chronic endometritis	Аденомиоз Adenomyosis
TNF-α пкг/мл pg/mL	Беременность Positive	1,7±0,3 (n=18)	1,2±0,2 (n=18)	1,7±0,1 (n=11)
	Не забеременели Negative	1,3±0,3 (n=19)	2,2±0,3 (n=20) p*=0,0300 p1**=0,008	1,6±0,2 (n=14)
IL-6 пкг/мл pg/mL	Беременность Positive	1,3±0,2	1,8±0,4	1,1±0,2
	Не забеременели Negative	2,0±0,4	1,3±0,1	1,0±0,2 p=0,0499
IL-8 пкг/мл pg/mL	Беременность Positive	4,1±0,5	3,1±1,1	3,6±0,4
	Не забеременели Negative	4,4±0,9	4,7±1,4	4,0±0,6
IFN-γ пкг/мл pg/mL	Беременность Positive	5,5±0,6	5,6±0,4	5,8±0,2
	Не забеременели Negative	5,5±0,6	5,9±0,6	5,7±0,2
α2МГ α2-MG г/л g/L	Беременность Positive	2,44±0,14 (n=24)	2,57±0,08 (n=30)	2,75±0,20 (n=12)
	Не забеременели Negative	2,47±0,11 (n=34)	2,45±0,10 (n=35)	2,17±0,15 (n=19) p1=0,0257
ЛФ LF мг/л mg/L	Беременность Positive	0,85±0,09	1,12±0,09 p=0,0470	1,02±0,16
	Не забеременели Negative	0,82±0,07	1,23±0,09 p=0,0006 p3***=0,0021	0,78±0,09

Примечание: p - статистическая достоверность отличий от группы сравнения, p1 - различия между группами ЭКО(+)и ЭКО(-) в рамках одной патологии, p3 - отличие от группы с аденомиозом при сходном результате программы.

*statistically significant difference from the patients with primary tubal infertility, **statistically significant difference between the positive and negative in vitro fertilization outcomes in women of similar group, ***statistically significant difference from the patients with adenomyosis with a similar outcome.

благоприятен, поскольку одна из причин активации его синтеза – носительство герпетической инфекции, препятствующей имплантации. В целом, у женщин с хроническим эндометритом, подготовленных к вступлению в программу, проявления воспаления не выражены и локализованы преимущественно в полости матки, что не позволило выявить значимые различия с группой сравнения в изучаемых биожидкостях. Возможно, наличие воспалительных заболеваний в анамнезе женщин группы сравнения (с трубным фактором) маскировало статистическую значимость изменений. И, напротив, повышенное, вне зависимости от результата ЭКО, содержание *IFN-γ* в фолликулярной жидкости при аденомиозе (особенно выраженное при отрицательном исходе) не только подтверждает результаты исследований других авторов [12], но и, возможно, является косвенным подтверждением теории о том, что вирусы являются триггерными факторами при патологической пролиферации тканей, когда рецепторы для *IFN-γ* активно экспрессируют не только лейкоциты,

но и эндотелиальные и эпителиальные клетки [15]. Полученные данные позволяют предположить участие в патогенезе аденомиоза нарушения синтеза данного цитокина.

Выявленное нами статистически значимое увеличение концентрации провоспалительного цитокина *TNF-α*, в крови женщин с отрицательным исходом программы, а также острофазового белка - *ЛФ*, безусловно, связано с остаточными явлениями хронического эндометрита, даже после проведенного лечения и предгравидарной подготовки.

Отсутствие каких-либо изменений большинства изученных показателей в сыворотке крови женщин при аденомиозе подтверждает теорию о том, что в патогенезе данного заболевания ведущая роль отводится нарушению ангиогенеза и гиперсинтезу ростовых факторов [16]. Однако свой вклад может вносить и дефицит *α2-МГ*, регулирующей, в числе прочего, синтез факторов роста.

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что при маточной форме бесплодия задействованы различные патологические ме-

ханизмы. Эти изменения не сопровождаются выраженными клиническими проявлениями, способными привести к высокодостоверным различиям концентраций цитокинов и иммуномодуляторных белков в образцах венозной крови и ФЖ. Тем не менее, даже такие малые изменения могут оказывать негативное влияние на развитие ооцитов и их способность к имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения.

Заключение

Измененный состав фолликулярной жидкости и венозной крови женщин с маточной

формой бесплодия свидетельствуют о наличии дисбаланса в системе «цитокиновая сеть – регуляторно-транспортные белки» и, как следствие, о сниженной вероятности наступления беременности при проведении процедуры ЭКО. В числе негативных изменений:

1) повышенная концентрация *TNF-α* и лактоферрина в сыворотке крови при хроническом эндометрите;

2) повышенный уровень *IFN-γ* в фолликулярной жидкости и сниженные сывороточные концентрации макроглобулина при аденомиозе.

Литература / References:

- Zabelkina OI. Endometrium and in vitro fertilization outcome in patients with tubal peritoneal infertility. PhD Thesis Abstract. St. Petersburg, 2005. 24 p. Russian (Забелкина О.И. Состояние эндометрия и результат ЭКО у больных с трубно-перитонеальным бесплодием: автореф. дис.... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2005. 24 с.)
- Vartanyan EV. Overcoming repeated failures of assisted reproductive technologies. PhD Thesis Abstract. Moscow, 2011. 46 p. Russian (Вартанян Э. В. Преодоление повторных неудач ВРТ: автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва, 2011. 46 с.)
- Lyzikova YuA. Chronic endometritis as a cause of disorders of the female reproductive function. Problems of Health and Ecology. 2015; 3(45): 9-16. Russian (Лызикова Ю.А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин // Проблемы здоровья и экологии. 2015. № 3(45). С. 9-16).
- Damirov MM. Adenomyosis. Moscow: Binom, 2004. 316 p. Russian (Дамиров М.М. Аденомиоз. М.: Бином, 2004. 316 с.)
- Adamyan LV, Kulakov VI, Andreeva YeN. Endometriosis. A guide for doctors. Moscow: Medicine, 2006. 411 p. Russian. (Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006. 416 с.)
- Регистр ВРТ. Юбилейный 20-й отчет за 2014 год. Russian (Registry of Assisted Reproductive Technologies. 20th Annual Report, 2014) /http://rahr.ru/d_registr_otchet/registr_BRT_RARCH16.pdf.
- Likhacheva VV, Tretyakova YaN, Zorina VN, Bazhenova LG, Markdorf AG, Sotnikova LS, et al. Chronic endometritis: The levels of regulatory and transport proteins in blood and intrauterine swabs in the prediction of the effectiveness of IVF programs. Obstetrics and Gynecology 2017; (2): 58-62. Russian (Лихачева В.В., Третьякова Я.Н., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., Маркдорф А.Г., Сотникова Л.С. и др. Хронический эндометрит: содержание регуляторно-транспортных белков в крови и внутриматочных смывах в прогнозе результативности программ экстракорпорального оплодотворения // Акушерство и гинекология. 2017. №2. С. 58-62).
- 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.
- Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabbà C., et al. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. Fertil Steril. 2014; 101(1): 242-247.
- Rahiminejad ME, Moaddab A, Ebrahimi M, Rabiee S, Zamani A, Ezzati M., et al. The relationship between some endometrial secretion cytokines and in vitro fertilization. Iran J Reprod Med. 2015; 13(9): 557-562.
- Ulukus M, Ulukus EC, Seval Y, Cinar O, Zheng W, Arici A. Expression of interleukin-8 receptors in patients with adenomyosis. Fertil Steril. 2006; 85(3): 714-720.
- 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.
- Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. Curr Pharm Des. 2009; 15(17): 1956-1973.
- Birkenmeier G. Targeting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha-2-macroglobulin. Modern Asp Immunobiol. 2001; (3): 32-36.
- Blank T, Detje CN, Spieß A, Hagemeyer N, Brendecke SM, Wolfart J., et al. Brain Endothelial- and Epithelial-Specific Interferon Receptor Chain 1 Drives Virus-Induced Sickness Behavior and Cognitive Impairment. Immunity. 2016; 44(4): 901-912.
- Mu Y, Hu X, He J, Liu H, Zhang L, Liu H., et al. 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; 8(6): 9549-9554.

Сведения об авторах

Лихачева Виктория Васильевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Новокузнецк, Россия

Authors

Dr. Victoria V. Likhacheva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Training, Novokuznetsk, Russian Federation
conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

Ренге Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия
Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста.

Баженова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия
Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста.

Третьякова Яна Николаевна, врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия
Вклад в статью: сбор и обработка материала.

Архипова Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ иммунологии Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Новокузнецк, Россия
Вклад в статью: Сбор и обработка материала.

Зорина Раиса Михайловна, доктор биологических наук, 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 Российской Федерации (НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) г. Новокузнецк, Россия
Вклад в статью: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Корреспонденцию адресовать:

Ренге Людмила Владимировна
654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей,
5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
E-mail: l.renge@mail.ru

Prof. Lyudmila V. Renge, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Training, Novokuznetsk, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Prof. Lyudmila G. Bazhenova, MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Training, Novokuznetsk, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Dr. Yana N. Tretyakova, MD, Obstetrician-Gynecologist, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Training, Novokuznetsk, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data.

Dr. Svetlana V. Arkhipova, MD, PhD, Senior Researcher, Immunology Research Laboratory, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Training, Novokuznetsk, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data.

Dr. Raisa M. Zorina, PhD, Leading Researcher, Immunology Research Laboratory, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Training, Novokuznetsk, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data; performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

Corresponding author:

Prof. Lyudmila V. Renge,
Prospekt Stroiteley 5, Novokuznetsk, 654005,
Russian Federation
E-mail: l.renge@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Статья поступила: 26.06.17г.

Принята в печать: 30.08.17г.