

Статья поступила в редакцию 9.09.2017 г.

Лихачева В.В., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Маркдорф А.Г.,
Чирикова Т.С., Шрамко 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

РЕГУЛЯТОРНО-ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ СЫВОРОТКИ КРОВИ И Фолликулярной жидкости в прогнозе результативности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с аденомиозом

Цель исследования: изучение содержания, а также влияния на исходы программ ЭКО некоторых регуляторно-транспортных белков: альфа-2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ), альфа-1-антитрипсина ($\alpha 1$ -АТ), ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина (АБГ), лактоферрина (ЛФ), альбумина (АЛБ) в сыворотке крови и фолликулярной жидкости женщин с аденомиозом и трубным фактором бесплодия.

Материалы и методы. Обследованы 89 пациенток, из них у 31 женщины причиной бесплодия был аденомиоз (в результате ЭКО забеременели 12 пациенток и не забеременели 19), и 58 пациенток с трубным бесплодием (забеременели 24 и не забеременели 34). Содержание $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ, АБГ и ЛФ определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) иммунологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей. Концентрацию АЛБ определяли биохимическими методами (с бромкрезоловым зеленым).

Результаты. Проведенное исследование показало, что сывороточные уровни $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ, АБГ, ЛФ и АЛБ у женщин с аденомиозом в целом по группе достоверно не различались с таковыми показателями женщин с трубным бесплодием. В группе женщин с аденомиозом пониженный уровень $\alpha 2$ -МГ (менее 1,75 г/л) и $\alpha 1$ -АТ (менее 1,9 г/л) в сыворотке крови ассоциировался с отрицательным исходом программы ЭКО. При трубном бесплодии отрицательный исход программы ЭКО отмечался при снижении уровня альбумина сыворотки крови ниже 41,5 г/л.

Заключение. Выявление сывороточных уровней $\alpha 2$ -МГ ниже 1,75 г/л и $\alpha 1$ -АТ ниже 1,9 г/л при аденомиозе, а также АЛБ ниже 41,5 г/л при трубном бесплодии можно рассматривать в качестве предикторов отрицательного исхода программ ЭКО. При получении таких результатов целесообразно решить вопрос об отсроченном переносе эмбрионов с целью проведения дополнительной иммуномодулирующей терапии в рамках предимплантационной подготовки.

Ключевые слова: ЭКО; бесплодие; альфа-2-макроглобулин; альфа-1-антитрипсин; альбумин; аденомиоз.

Likhacheva V.V., Bazhenova L.G., Zorina R.M., Markdorf A.G., Chirikova T.S., Shramko S.V., Filimonov S.N.

Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training –

a branch of the «Russian Medical Academy of Continuing Vocational 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

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

Research objective: Study of the content as well as the effect on the outcomes of in vitro fertilization (IVF) programs of some regulatory and transport proteins: (alfa-2-macroglobulin ($\alpha 2$ -MG), alfa-1-antitrypsin ($\alpha 1$ -AT), pregnancy associated alfa-2-glycoprotein (PAG), lactoferrin (LF), and albumin (ALB) in blood serum and follicular fluid in women with adenomyosis and tubal factor of infertility.

Materials and methods. The study included 89 patients, among them in 31 women the cause of infertility was adenomyosis (as a result of IVF, 12 patients got pregnant and 19 did not), and 58 patients with tubal infertility (24 patients got pregnant and 34 did not). The content of alfa-2-macroglobulin ($\alpha 2$ -MG), alfa-1-antitrypsin ($\alpha 1$ -AT) and pregnancy associated alfa-2-glycoprotein (PAG), lactoferrin (LF) was determined by the quantitative rocket immunoelectrophoresis method with the application of research test systems developed on the basis of research laboratory (RL) of immunology at Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians. The concentration of albumin was determined by biochemistry methods (with bromocresol green).

Results. The research revealed that serum levels of alfa-2-macroglobulin, alfa-1-antitrypsin, pregnancy associated globulin, lactoferrin and albumin in women with adenomyosis generally over the group did not reliably differ from such indexes in women with tubal infertility. In the group of women with adenomyosis the low level of alfa-2-macroglobulin (less than 1.75 g/L) and alfa-1-antitrypsin (less than 1.9 g/L) in blood serum was associated with negative IVF program outcome. In tubal infertility negative outcome of IVF program was registered at the reduction in the blood serum albumin level below 41.5 g/L.

Conclusion: The revealed changes, namely the $\alpha 2$ -MG level below 1.75 g/L and $\alpha 1$ -AT below 1.9 g/L in the infertile patients with adenomyosis, as well as the serum albumin level below 41.5 g/L in women with tubal infertility can be considered as predictors of the negative outcome of IVF programs. When these results are obtained, it is expedient to solve the problem of delayed transfer of embryos for the purpose of additional immunomodulatory therapy in the framework of preimplantation preparation in IVF programs.

Key words: IVF; infertility; alfa-2-macroglobulin; alfa-1-antitrypsin; albumin; adenomyosis.

Аденомиоз является актуальной проблемой не только в гинекологии, но и в общественном здоровье, включая его экономический аспект. Средняя частота данного заболевания, подтвержденная данными гистологического исследования после гистерэктомии, составляет примерно от 20 до 30 % [1]. По мнению некоторых авторов, существуют различия в распространенности аденомиоза в зависимости от расовых особенностей, принадлежности к этнической группе и по отдельным регионам [2]. Российскими учеными отмечается, что аденомиоз наиболее часто диагностируется у женщин позднего репродуктивного возраста — 40,1 % и в пременопаузе — 32 %, несколько реже в постменопаузе — менее 15 % [3]. Особое внимание к аденомиозу в настоящее время обращено в силу увеличения частоты данного заболевания в структуре бесплодия, а также снижения результативности программ ЭКО при аденомиозе. Крупные мета-анализы показывают достоверное ухудшение фертильности женщин на фоне аденомиоза [4], однако влияние этого заболевания на частоту успеха ЭКО на сегодняшний день является спорным. *Venaglia L.* и соавторы, проведя проспективную оценку влияния аденомиоза на имплантацию эмбрионов, не выявили каких-либо нарушений при бессимптомном течении заболевания, верификация диагноза в данном исследовании проводилась посредством трансвагинальной сонографии [5]. Иного мнения придерживается *Yazbeck C.* с соавторами [6]. Они объясняют infertility больных аденомиозом преимущественно ранними потерями беременности. Авторы указывают на необходимость особого консультирования женщин с аденомиозом в ходе программы ЭКО. В работе *Khan K.N.* (2010) было показано, что, заметно уменьшая воспалительную реакцию и ангиогенез в ходе терапевтических мероприятий у женщин с аденомиозом, они добились регрессии этого заболевания [7].

В последние годы многочисленные исследования посвящены роли иммунной системы в развитии аденомиоза. Имеются сообщения о влиянии на патологические процессы при бесплодии иммуномодуляторных белков, таких как ЛФ и $\alpha 2$ -МГ. Известно, что ЛФ, 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 [8, 9]. Иммуномодуляторный $\alpha 2$ -МГ 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 [10]. Имеются сообщения о патологической экспрессии клетками эндометрия интерлейкина-8 (ИЛ-8) и его рецепторов: CXCR1, CVCR2 [11], экспрессии ИЛ-6, ИЛ-17, IFN- γ и снижении ИЛ-10 у инфертильных пациенток с аденомиозом [12].

Противоречивость и малочисленность данных о состоянии молекулярных эффекторов на фоне аденомиоза и в ходе программы ЭКО, а также возможность использования их количественных характеристик для прогнозирования исхода данной программы обусловило актуальность настоящего исследования, в ходе которого были изучены уровни регуляторно-транспортных белков инфертильных женщин: $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ, АБГ, ЛФ и АЛБ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости женщин — участниц программ ЭКО с диагнозом «аденомиоз» с развившейся и неразвившейся беременностью в сравнении с пациентками программы ЭКО с трубным фактором бесплодия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 89 пациенток, проходившие лечение бесплодия методом ЭКО, из них 31 человек с аденомиозом и 58 — с трубным фактором бесплодия. Обследование и лечение проводилось на базе клиники «Медика» группы компаний «Мать и дитя» (г. Новокузнецк). В результате проведенного лечения в I группе (с аденомиозом) забеременели 12 человек (38,7 %) и у 19 пациенток (61,3 %) беременность не наступила. Возраст обследованных женщин колебался в пределах от 29 до 38 лет, длительность бесплодия составила в среднем $6,1 \pm 2,3$ года. Группу сравнения составили 58 женщин сопоставимого возраста (от 27 до 38 лет) с трубным фактором бесплодия (непроходимость или отсутствие маточных труб). Из них у 24 (41,4 %) беременность наступила и в 34 случаях (58,6 %) — 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 аденомиоза проводилась на основании общеклинических исследований, трансвагинальной эхографии и гистероскопии. После проведения лечебных и подготовительных процедур всем женщинам проводилась программа ЭКО. Индукция суперовуляции в обеих группах проводилась по «короткому» протоколу с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Оплодотворение ооцитов производилось методом ЭКО. Селективный перенос 1 бластоцисты — на 5-е сутки культивирования.

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

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

Сбор сывороток венозной крови из локтевой вены осуществлялся перед трансвагинальной пункцией преовуляторных фолликулов.

Получение фолликулярной жидкости осуществлялось во время проведения трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов. В случае попадания проводной крови в содержимое фолликулов исследование данного материала не проводилось. Биологический материал замораживали при температуре -20°C и хранили для дальнейших иммунологических исследований.

Содержание $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ, АБГ и ЛФ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе НИЛ иммунологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ. Концентрации альбумина в сыворотке крови и фолликулярной жидкости изучали биохимическими методами с бромкрезоловым зеленым.

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи сертифицированной коммерческой программы InStat II (GraphPad, США). Использовалась проверка распределения по Колмогорову-Смирнову, в зависимости от ее результатов проводилось парное межгрупповое сравнение показателей с применением параметрического метода t -статистики (по критерию Стьюдента) либо непараметрического варианта с применением критерия Манна-Уитни. Если достигнутый уровень значимости различий не превышал 0,05 — их считали статистически значимыми. Вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена, выявленную корреляционную зависимость также считали значимой при достижении уровня зна-

чимости менее 0,05. Использовали методы нелинейного оценивания при построении логит-регрессионной модели ассоциации уровня альбумина и вероятности положительного исхода программы ЭКО.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что уровни $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ, АБГ, ЛФ и АЛБ у женщин с аденомиозом как в сыворотке крови, так и в фолликуляр-

Таблица 1
Уровни регуляторно-транспортных белков сыворотки крови и фолликулярной жидкости у пациенток с аденомиозом и группы сравнения (трубный фактор бесплодия)

Table 1
Levels of regulatory and transport proteins of blood serum and follicular fluid in the patients with adenomyosis and in the comparison group (infertility tubal factor)

Анализируемый показатель	Группа с аденомиозом	Группа сравнения	Значимость различий	
Сыворотка крови		n = 31	n = 58	
Альфа-2 МГ, г/л	M \pm m	2,39 \pm 0,13	2,45 \pm 0,08	U = 0,56
	95% ДИ	2,12-2,65	2,29-2,63	p = 0,573
Альфа1-АТ, г/л	M \pm m	2,89 \pm 0,155	3,02 \pm 0,09	U = 0,94
	95% ДИ	2,58-3,21	2,84-3,22	p = 0,345
ЛФ, мг/л	M \pm m	0,89 \pm 0,088	0,85 \pm 0,07	U = 0,37
	95% ДИ	0,71-1,07	0,71-0,97	p = 0,714
АБГ, г/л (эстроген -)	M \pm m	0,01 \pm 0,002	0,01 \pm 0,001	U = 0,89
	95% ДИ	0,01-0,02	0,008-0,014	p = 0,371
АБГ, г/л (эстроген +)	M \pm m	0,09 \pm 0,022	0,045 \pm 0,005	U = 1,71
	95% ДИ	0,04-0,14	0,035-0,056	p = 0,087
Альбумин, г/л	M \pm m	45,7 \pm 0,599	44,39 \pm 0,54	U = 1,47
	95% ДИ	44,47-46,94	43,3-45,5	p = 0,142
Фолликулярная жидкость		n = 26	n = 54	
Альфа-2 МГ, г/л	M \pm m	0,18 \pm 0,021	0,17 \pm 0,01	U = 0,65
	95% ДИ	0,14-0,23	0,13-0,18	p = 0,514
Альфа1-АТ, г/л	M \pm m	0,25 \pm 0,022	0,24 \pm 0,01	U = 0,31
	95% ДИ	0,21-0,3	0,21-0,27	p = 0,754
ЛФ, мг/л	M \pm m	0,21 \pm 0,018	0,17 \pm 0,01	U = 1,81
	95% ДИ	0,18-0,25	0,15-0,20	p = 0,070
Альбумин, г/л	M \pm m	42,08 \pm 0,458	42,1 \pm 0,4	U = 0,74
	95% ДИ	41,13-43,02	41,4-42,8	p = 0,461

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

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

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

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

ЧИРИКОВА Тамара Семеновна, мл. науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория иммунологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

ШРАМКО Светлана Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: shramko_08@mail.ru

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

ной жидкости в целом по группе достоверно не отличалось от таковых показателей у женщин группы сравнения (табл. 1). Возможно, это подтверждает теорию о том, что в патогенезе данного заболевания ведущая роль отводится нарушению ангиогенеза и гиперсинтезу ростовых факторов [13], а не классическим про- и противовоспалительным цитокинам.

При анализе содержания изученных белков в фолликулярной жидкости у пациенток обеих групп в зависимости от исхода программы ЭКО также не отмечалось каких-либо достоверных отличий (табл. 2), что вполне объяснимо с учетом изучаемых нами нозологических форм, где в патологическом процессе не задействованы яичники.

Однако изучение сывороточных концентраций данных белков при аденомиозе выявило достоверное снижение $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ в группе незабеременевших женщин. Полученные данные позволили установить 95%-ную вероятность отрицательного исхода программы ЭКО у женщин с аденомиозом при уровне $\alpha 2$ -МГ менее 1,75 г/л и $\alpha 1$ -АТ – менее 1,9 г/л. У пациенток с трубным фактором бесплодия каких-либо достоверных отличий в содержании данных белков не выявлено.

Макроглобулины отличаются способностью связывать практически все известные протеиназы без блокирования их активного центра и являются одними из важнейших регуляторов межклеточных взаимодействий при любых патологических процессах в организме, сопровождающихся выбросом гидролаз в межклеточное пространство. Рядом авторов показано, что у пациентов с колоректальным раком [14], также как у больных с раком яичников [15] отмечается низкий сывороточный уровень $\alpha 2$ -МГ. В данных случаях предполагается избыточное поглощение опухолью с выраженной пролиферативной активностью необходимого ей для роста макроглобулина (МГ). Аденомиоз относится также к пролиферативным заболеваниям, и выраженное снижение уровня $\alpha 2$ -МГ при данной патологии может свидетельствовать о вы-

раженности его пролиферативной активности. Относительно повышенные значения данного белка у женщин с аденомиозом могут указывать либо на незначительную пролиферативную активность заболевания, либо на достаточно мощные компенсаторные возможности организма, что в конечном итоге способствовало положительным исходам программ ЭКО в данной группе пациенток.

У пациенток группы сравнения (с трубным бесплодием) выявлена 95%-ная вероятность отрицательного исхода программы ЭКО при уровне альбумина сыворотки крови ниже 41,5 г/л. Сывороточный альбумин синтезируется в печени и выполняет преимущественно функцию переносчика многих транспортируемых кровью и плохо растворимых в воде веществ. Данный белок в организме человека расходуется при наличии активной воспалительной реакции. В нашем исследовании снижение уровня сывороточного альбумина в группе пациенток с трубным бесплодием может отражать активацию воспалительного процесса без выраженных клинических проявлений заболевания, что, вероятно, и обусловило неудачу имплантации в данной группе пациенток.

Обобщая вышеперечисленное можно заключить, что при аденомиозе, как и при трубном бесплодии, задействованы самые разнообразные патологические механизмы. Эти изменения могут не сопровождаться выраженными клиническими проявлениями, высокостойкими различиями концентраций иммунодуляторных белков в образцах венозной крови и фолликулярной жидкости. Тем не менее, даже такие малые изменения могут оказывать влияние на развитие ооцитов, эмбрионов и их способность к имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения.

ВЫВОДЫ

Измененный состав венозной крови женщин при бесплодии, обусловленном аденомиозом или трубным фактором, свидетельствует о наличии дисбаланса в

Information about authors:

LIKHASHCHEVA Victoria Vasilyevna, candidate of medical sciences, teaching assistant, the chair of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: virol@mail.ru

BAZHENOVA Lyudmila Grigoryevna, MD, professor, head of the chair of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: l_bagenova@mail.ru

ZORINA Raisa Mikhailovna, doctor of biology, leading research fellow, the research laboratory of immunology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: macroglobulin@yandex.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

CHIRIKOVA Tamara Semenovna, junior research fellow, the research laboratory of immunology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

SHRAMKO Svetlana Vladimirovna, candidate of medical sciences, associate professor, the chair of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: shramko_08@mail.ru

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

Таблица 2
Уровни регуляторно-транспортных белков сыворотки крови и фолликулярной жидкости у женщин с аденомиозом и в группе сравнения в зависимости от исхода программы ЭКО
Table 2
Levels of regulatory and transport proteins of blood serum and follicular fluid in women with adenomyosis and in the comparison group depending on the outcome of the IVF program

Анализируемый показатель		Группа с аденомиозом		Значимость различий	Группа сравнения		Значимость различий
		Б- (n = 19)	Б+ (n = 12)		Б- (n = 34)	Б+ (n = 24)	
Сыворотка крови							
Альфа-2-МГ, г/л	M ± m	2,17 ± 0,147	2,73 ± 0,212	U = 2,17	2,46 ± 0,11	2,45 ± 0,13	U = 0,06
	95% ДИ	1,86 ± 2,48	2,26 ± 3,196	p = 0,030	2,22-2,68	2,17-2,72	p = 0,948
Альфа-1-АТ, г/л	M ± m	2,64 ± 0,193	3,28 ± 0,222	U = 1,99	3,13 ± 0,12	2,86 ± 0,16	U = 1,32
	95% ДИ	2,24 ± 3,051	2,79 ± 3,77	p = 0,047	2,89-3,36	2,53-3,17	p = 0,187
ЛФ, мг/л	M ± m	0,81 ± 0,109	1,02 ± 0,147	U = 1,1	0,83 ± 0,09	0,88 ± 0,09	U = 0,45
	95% ДИ	0,58 ± 1,042	0,7 ± 1,342	p = 0,273	0,63-1,01	0,68-1,07	p = 0,649
АБГ, г/л 0	M ± m	0,01 ± 0,002	0,01 ± 0,003	U = 0,48	0,013 ± 0,002	0,008 ± 0,002	U = 1,92
	95% ДИ	0,01 ± 0,018	0 ± 0,02	p = 0,633	0,009-0,017	0,004-0,011	p = 0,060
АБГ, г/л 1	M ± m	0,08 ± 0,031	0,11 ± 0,033	U = 0,55	0,046 ± 0,008	0,046 ± 0,006	U = 0,01
	95% ДИ	0 ± 0,157	0,02 ± 0,199	p = 0,584	0,028-0,062	0,032-0,059	p = 0,999
Альбумин, г/л	M ± m	46,27 ± 0,951	45,04 ± 0,667	U = 1,29	43,22 ± 0,82	45,57 ± 0,60	U = 2,17
	95% ДИ	44,22 ± 48,327	43,57 ± 46,51	p = 0,198	41,5-44,9	44,3-46,8	p = 0,030
Фолликулярная жидкость							
Альфа-2-МГ, г/л	M ± m	0,18 ± 0,024	0,18 ± 0,038	U = 0,08	0,18 ± 0,01	0,16 ± 0,02	U = 1,63
	95% ДИ	0,13 ± 0,236	0,09 ± 0,266	p = 0,938	0,15-0,20	0,11-0,19	p = 0,101
Альфа-1-АТ, г/л	M ± m	0,25 ± 0,027	0,26 ± 0,038	U = 0,47	0,24 ± 0,02	0,24 ± 0,02	U = 0,24
	95% ДИ	0,19 ± 0,304	0,18 ± 0,349	p = 0,64	0,21-0,27	0,20-0,27	p = 0,809
ЛФ, мг/л	M ± m	0,21 ± 0,027	0,22 ± 0,025	U = 0,57	0,17 ± 0,01	0,17 ± 0,01	U = 0,63
	95% ДИ	0,15 ± 0,267	0,16 ± 0,274	p = 0,568	0,14-0,20	0,15-0,19	p = 0,524
Альбумин, г/л	M ± m	42,43 ± 0,757	41,59 ± 0,324	U = 1,53	42,1 ± 0,5	42,1 ± 0,5	U = 0,09
	95% ДИ	40,81 ± 44,057	40,87 ± 42,314	p = 0,125	41,0-43,2	40,9-43,1	p = 0,922

Примечания: Б+ - в результате ЭКО женщины забеременели (n - количество пациенток); Б- - в результате ЭКО женщины не забеременели (n - количество пациенток).

Notes: P+ - as a result of IVF women got pregnant (n is the number of the patients); P- - as a result of IVF women did not get pregnant (n is the number of the patients).

системе регуляторно-транспортных белков, что приводит к снижению вероятности наступления беременности при проведении процедуры ЭКО. Выявленные изменения, а именно: уровень α2-МГ ниже 1,75 г/л и α1-АТ ниже 1,9 г/л у инфертильных пациенток с аденомиозом, а также уровень сывороточного альбумина ниже 41,5 г/л 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 дополнительной иммуномодулирующей терапии в рамках предимплантационной подготовки в программах ЭКО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Bergholt T, Eriksen I, Berend N. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Hum reprod.* 2001; 16: 2418-2421.
- 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 May; 29(5): 964-977. doi: 10.1093/humrep/deu041. Epub 2014 Mar 12.
- Adamyan LV, Kulikov VI. Endometriosis. Moscow, 1998. 317 p. Russian (Адамьян Л.В., Куликов В.И. Эндометриозы. Москва, 1998. 317 с.)
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20: 465-477. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017
- 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 Nov; 29(5): 606-611. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.07.021.
- 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 Oct; 43 (10): 665-669. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.09.001.
- Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod.* 2010 Mar; 25(3): 642-653. doi: 10.1093/humrep/dep437.
- Actor JK, Hwang SA, Krugel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(17): 1956-1973.
- 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 May; 35(5): 557-566. doi: 10.1038/aps.2013.200

10. Birkenmeier G. Targeting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha 2-macroglobulin. *Mod Asp Immunobiol.* 2001; 3: 32-36.
11. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig.* 2006 Oct; 13(7): 467-476. doi: 10.1016/j.jsjg.2006.07.005
12. 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 Jan; 23(1): 124-133. doi: 10.1177/1933719115597761
13. 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 Mar; 25(3): 569-574. doi: 10.1093/humrep/dep474. Epub 2010 Jan 18.
14. Promzeleva NV, Zorina VN, Baranov AI, Ryabicheva TG, Zorina RM, Zorin NA. Regulatory and transport proteins and cytokines in blood serum in colorectal cancer. *Oncology issues.* 2015; (5): 774-777. Russian (Промзелева Н.В., Зорина В.Н., Баранов А.И., Рябичева Т.Г., Зорина Р.М., Зорин Н.А. Регуляторно-транспортные белки и цитокины сыворотки крови при колоректальном раке // Вопросы онкологии. 2015. № 5. С. 774-777).
15. Vazhenova LG, Zorina VN. The content of immune complexes of alpha-2-macroglobulin with plasmin and immunoglobulin G in tumor-like lesions and ovarian tumors. *Medicine in Kuzbass.* 2006; (Special Issue 1): 68-70. Russian (Баженова Л.Г., Зорина В.Н. Содержание иммунных комплексов альфа-2-макроглобулина с плазмином и иммуноглобулином G при опухолеподобных поражениях и опухолях яичников // Медицина в Кузбассе. 2006. Спецвыпуск № 1. С. 68-70).

