

ЦИТОКИНЫ И МЕСТНОЕ ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ФОРМИРОВАНИИ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Ольга Олеговна ОБУХОВА, Александр Николаевич ТРУНОВ,
Ольга Михайловна ГОРБЕНКО, Аля Петровна ШВАЮК

*НИИ экспериментальной и клинической медицины ФИЦ фундаментальной
и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Цель исследования – изучение особенностей содержания цитокинов в перитонеальной жидкости у женщин репродуктивного возраста с бесплодием на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в стадии клинической ремиссии. **Материал и методы.** Проведено обследование 50 пациенток в возрасте 23–36 лет с верифицированным диагнозом бесплодия трубно-перитонеального генеза на фоне хронических воспалительных заболеваний репродуктивной сферы в стадии клинической ремиссии. В качестве группы контроля обследовано 15 практически здоровых женщин в возрасте 25–37 лет. Концентрацию цитокинов TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , MCP-1 в перитонеальной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты и их обсуждение.** В основной группе пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием в периоде клинической ремиссии хронического воспалительного процесса зарегистрирована активность местных воспалительных реакций. Это подтверждается достоверно более высоким уровнем TNF- α , IL-4, IL-6, IFN- γ , MCP-1 в перитонеальной жидкости по сравнению с группой контроля. Исследованные биологически активные вещества играют значимую роль в развитии иммунного ответа, а также фибропластических процессов. Полученные результаты можно расценивать как латентное развитие иммунного реагирования в ответ на постоянную антигенную стимуляцию из очага хронического воспаления, что является значимым фактором в развитии спаечных процессов при формировании бесплодия и требует включения в терапию методов иммуотропной терапии.

Ключевые слова: хроническое воспаление, цитокины, иммунное реагирование, бесплодие, фертильный возраст.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Автор для переписки: Обухова О.О., e-mail: trio188@yandex.ru

Для цитирования: Обухова О.О., Трунов А.Н., Горбенко О.М., Шваюк А.П. Цитокины и местное хроническое воспаление в формировании бесплодия у женщин фертильного возраста. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (6): 77–83. doi: 10.15372/SSMJ20190610

CYTOKINES AND LOCAL CHRONIC INFLAMMATION IN THE FORMATION OF INFERTILITY IN FERTILE AGE WOMEN

Olga Olegovna OBUKHOVA, Alexandr Nikolaevich TRUNOV, Olga Mikhaylovna GORBENKO,
Alya Petrovna SHVAYUK

*Research Institute for Experimental and Clinical Medicine of Federal Research Center
for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

The purpose of the study was to examine the characteristics of the content of cytokines in the peritoneal fluid in women of reproductive age with infertility against the background of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs in the stage of clinical remission. **Material and methods.** A study was conducted of 50 patients aged 23–36 years with a verified diagnosis of infertility of tubal peritoneal genesis against a background of chronic inflammatory diseases of the reproductive sphere in the stage of clinical remission. As a control group, 15 practically healthy women aged 25–37 years were examined. Concentration of cytokines TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , MCP-1 in the peritoneal fluid was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results and discussion.** In the main group of patients with tubal-peritoneal infertility, the activity of local inflammatory reactions is tested in the period of clinical remission

of a chronic inflammatory process. This is confirmed by a significantly higher level of TNF- α , IL-4, IL-6, IFN- γ , MCP-1 in the peritoneal fluid compared to the control group. The studied biologically active substances play a significant role in the development of the immune response, as well as fibroplastic processes. The results can be regarded as the latent development of the immune response in reactions to constant antigenic stimulation from the focus of chronic inflammation, which is a significant factor in the development of adhesions in the formation of infertility, and requires the inclusion of immunotropic therapy methods in treatment.

Key words: chronic inflammation, cytokines, immune response, infertility, fertile age.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Obukhova O.O., e-mail: trio188@yandex.ru

Citation: Obukhova O.O., Trunov A.N., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P. Cytokines and local chronic inflammation in the formation of infertility in fertile age women. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (6): 77–83. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190610

Развитие репродуктивных технологий помогает решить многие проблемы, существующие в акушерстве и гинекологии в современных условиях. Однако приходится констатировать, что на настоящем этапе распространенность и частота встречаемости бесплодия не имеют тенденции к снижению [8, 17, 22, 25, 26]. Данные, представленные в научной литературе, а также результаты собственных исследований позволили сделать заключение о том, что в патогенезе женского бесплодия значимую роль играет высокая распространенность хронических персистирующих инфекционно-воспалительных заболеваний органов репродуктивной сферы [7, 9, 13, 23, 24].

В настоящее время роль иммунных нарушений в патогенезе острых и обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной сферы у женщин изучена достаточно хорошо. В научной литературе представлены работы, в которых показаны активность иммуновоспалительных реакций и наличие дисбаланса продукции цитокинов, а также влияние этих процессов на нарушение синтеза ряда половых гормонов, которые играют значимую роль в процессах репродукции [10, 13, 21].

Взаимоотношения в системе «мать – плод» контролируются рядом иммунологических механизмов, сохраняющих толерантность к полуаллогенному плоду и в то же время готовых активировать все необходимые звенья защиты против инфекционных агентов [1, 15]. Установлено, что в течение беременности соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов динамически изменяется. На этапе имплантации бластоцисты в матку преобладают провоспалительные цитокины, так как в ответ на ее внедрение происходит локальная активация медиаторов воспаления. Дальнейшее течение беременности характеризуется системным или местным сдвигом в сторону противовоспалительных цитокинов Т-хелперов 2 типа [18, 20]. Подобные процессы в

определенной степени подавляют реакции клеточного иммунитета. В то же время роды протекают в присутствии провоспалительных цитокинов. Развитие таких осложнений беременности, как преждевременные роды, синдром задержки роста плода, преэклампсия, часто ассоциировано с инфекцией во время беременности. Инфекционные агенты стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, ингибируя активность Т-хелперного ответа 2 типа. В ряде исследований обнаружено снижение уровня IL-4 у женщин с самопроизвольными выкидышами. Также зафиксирован низкий уровень IL-10 при спонтанных абортах [1, 2, 11, 20].

Предполагается, что вызываемое длительным дисбалансом цитокинов нарушение иммуноэндокринной регуляции при хроническом воспалении органов малого таза приводит к развитию бесплодия [3–6, 12, 15, 18, 21]. Однако у основной части женщин с воспалительными заболеваниями репродуктивной сферы период зачатия приходится на стадию клинической ремиссии. В связи с этим пациентки, даже имея длительный стаж течения хронического воспаления органов малого таза, в периоде клинической ремиссии развития заболевания не предъявляют жалоб и не обращаются за медицинской помощью. Указанное приводит к тому, что данные об иммуноэндокринных нарушениях и активности воспаления стадии ремиссии патологического процесса представлены единичными работами [7, 24, 25]. Однако сохранение воспалительных реакций при хроническом процессе в стадии клинической ремиссии как во многом определяет дальнейший характер развития заболевания, так и оказывает большое влияние на процессы гестации. В связи с этим особенности дисбаланса иммунных реакций при хронических воспалительных процессах требуют углубленного изучения для понимания их роли в возможном формировании бесплодия. Не вызывает сомнения, что хронические воспалитель-

ные заболевания органов малого таза у женщин репродуктивного возраста являются серьезным фактором риска развития бесплодия [1, 6, 9, 15, 17]. Все изложенные факты определяют научно-практическую значимость исследований, посвященных углубленному изучению иммунопатогенеза бесплодия у женщин репродуктивного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в стадии клинической ремиссии.

Цель исследования – изучить особенности содержания цитокинов в перитонеальной жидкости у женщин репродуктивного возраста с бесплодием на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в стадии клинической ремиссии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования на базе Новосибирского городского перинатального центра было обследовано 65 женщин репродуктивного возраста. Все женщины дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Основную группу составили 50 пациенток в возрасте 23–36 лет (средний возраст – $28,5 \pm 3,57$ года) с верифицированным диагнозом вторичного бесплодия трубно-перитонеального генеза на фоне хронических воспалительных заболеваний репродуктивной сферы в стадии клинической ремиссии. Длительность бесплодия составила от 4 до 13 лет (в среднем 9,7 года). Критериями включения в исследование являлись наличие диагноза вторичного бесплодия трубно-перитонеального генеза, хронического заболевания органов малого таза инфекционно-воспалительного характера в стадии ремиссии (длительность ремиссии – не менее 30 дней), отсутствие субъективных жалоб, повышения температуры тела, а также нормативные значения показателей периферической крови (содержание лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ). Диагнозы подтверждены данными анамнеза, клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых женщин в возрасте 25–37 лет (средний возраст $29,5 \pm 3,2$ года) с сохраненной репродуктивной функцией. Критерии включения – наличие хотя бы одних родов в анамнезе, отсутствие в анамнезе хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различных органов и систем, в том числе органов малого таза.

Критерием включения для обеих групп являлось отсутствие в течение трех месяцев до обследования острых воспалительных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии, критерием исключения – наличие эндокринных нарушений, а также аутоиммунных и злокачественных опухолевых процессов, способных влиять на синтез половых гормонов и оказывать влияние на функциональное состояние иммунной системы.

Забор перитонеальной жидкости проводился во время лечебно-диагностической лапароскопии. В дальнейшем, в асептических условиях, перитонеальная жидкость помещалась в стерильную вакуумную пробирку, полученные образцы хранили до исследования при -20 °С. Концентрацию цитокинов TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ в перитонеальной жидкости определяли с использованием коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа производства ООО «Цитокин» (Россия), содержание MCP-1 – с использованием коммерческих тест-систем производства «Вектор-Бест» (Россия) по инструкции производителя, результаты регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» при длине волны 450 нм.

Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Данные в таблице представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего. Значимым считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p < 0,05$). Оценивались коэффициенты вариации (C_v), а также минимальные (min) и максимальные (max) значения для всех показателей в группах. Условно выборка имеет слабую вариабельность при $C_v < 10$ %, среднюю – при $10 \% < C_v < 20$ % и высокую – при $C_v > 20$ %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В перитонеальной жидкости пациенток основной группы выявлено достоверное, в 1,72 раза, повышение содержания провоспалительного цитокина TNF- α по сравнению с контрольной группой (таблица). Высокие концентрации этого цитокина определяются при многих осложнениях физиологического течения беременности, что позволяет рассматривать его как неблагоприятный фактор для процессов зачатия и гестации. Кроме того, полученные данные подтверждают сделанное ранее заключение о том, что при ремиссии патологического процесса определяется активность воспалительных реакций.

В перитонеальной жидкости пациенток основной группы обнаружено статистически зна-

Таблица. Содержание цитокинов в перитонеальной жидкости обследованных женщин

Table. The content of the studied parameters peritoneal fluid of surveyed patients

Содержание цитокина, пг/мл	Основная группа (бесплодие + ремиссия хронического воспаления), n = 50			Контрольная группа (здоровые женщины), n = 15		
	M ± m	Cv, %	min–max	M ± m	Cv, %	min–max
TNF-α	23,6 ± 0,9*	32,49	6–20	13,7 ± 1,1	19,65	7–18
IL-4	23,7 ± 1,6*	45,27	8–46	15,7 ± 0,8	15,23	6–27
IL-6	68,1 ± 10,9*	35,17	24–88	19,3 ± 1,3	12,32	9–18
IL-10	23,3 ± 3,1	54,05	17–56	18,5 ± 2,6	15,22	15–35
IFN-γ	94,2 ± 8,1*	52,28	38–180	20,8 ± 1,9	12,44	8–36
MCP-1	394,6 ± 62,1*	43,21	120–562	148,2 ± 3,1	9,54	86–234

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя контрольной группы статистически значимо при $p < 0,05$.

чимое (в 4,52 раза) повышение содержания IFN-γ относительно данных, полученных в группе сравнения (см. таблицу). IFN-γ является важнейшим эндогенным иммуномодулятором, который необходим для развития специфического иммунного реагирования. Будучи продуктом Т-хелперов 1 типа, он вместе с другими провоспалительными цитокинами активирует макрофаги, цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры, подавляет активность В-лимфоцитов, активизирует простагландиную и кортикостероидную системы. Все эти факторы усиливают фагоцитарные и цитотоксические реакции в зоне очага воспаления. Вместе с тем на поздних стадиях острого воспаления и при хронических воспалительных реакциях IFN-γ усиливает секрецию антител, в том числе аутореактивных. Высокие концентрации IFN-γ определяются при многих осложнениях физиологического течения беременности, что также рассматривается как неблагоприятный фактор для процессов зачатия и гестации [1, 3, 13]. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что при ремиссии патологического процесса определяется активация индуцибельной фазы иммунного реагирования в ответ на антигенную стимуляцию.

Определение содержания в перитонеальной жидкости индуктора гуморального звена иммунной системы IL-4, активация которого характерна, в том числе, для инфекций бактериальной этиологии, у обследованных пациенток основной группы выявило его достоверное (в 1,51 раза) нарастание относительно значений изучаемого показателя в группе сравнения (см. таблицу). Выявленную закономерность можно расценивать как реакцию иммунной системы, направленную на стимуляцию синтеза антител и развитие гуморального иммунного ответа на персистенцию возбудителей патологического процесса из оча-

га хронического воспаления. Известно, что IL-4 усиливает пролиферацию эндометриальных клеток и стимулирует ангиогенез, а также активно участвует в развитии фибропластических и спайчных процессов. Повышение концентрации IL-4 в перитонеальной жидкости пациенток основной группы свидетельствует об активации процессов фиброобразования, играющих значимую роль в развитии бесплодия трубно-перитонеального генеза на фоне хронических воспалительных заболеваний, что согласуется с данными, представленными в литературе [11, 14, 19].

Также проводилось определение содержания в перитонеальной жидкости IL-6 – цитокина, который обладает про- и противовоспалительными функциями на разных этапах иммунного ответа, а также участвует в активации синтеза специфических антител во второй фазе иммунного реагирования. Кроме того, IL-6 играет важную роль в процессах хронизации воспаления, в том числе при инфекционных процессах бактериальной этиологии [9, 12, 16]. Показано, что у пациенток основной группы концентрация IL-6 достоверно больше (в 3,5 раза), чем у женщин группы сравнения (см. таблицу).

Определение содержания в перитонеальной жидкости IL-10 обусловлено тем, что это – наиболее важный противовоспалительный цитокин, оказывающий противовоспалительное и антицитокиновое действие: он ингибирует синтез цитокинов Т-хелперов 1 типа, хемокинов, адгезионных молекул, моноцитарно/макрофагальных факторов – TNF-α и других [2, 18, 20]. Концентрация IL-10 у пациенток основной и контрольной групп не различалась (см. таблицу).

Несомненный интерес представляют данные, полученные при определении MCP-1. MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – цитокин, секретруемый моноцитами/макрофагами и эндоте-

лиальными клетками в ответ на действие таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α и IL-1. MCP-1 является хемоаттрактантом в отношении моноцитов, он обеспечивает миграцию моноцитов из кровяного русла в очаг воспаления [3, 10, 15]. Наибольшие концентрации MCP-1 были отмечены в случаях, когда основное заболевание протекало с выраженным процессом фиброобразования [18, 21]. В нашем исследовании установлено, что содержание MCP-1 в перитонеальной жидкости пациенток основной группы достоверно (в 2,6 раза) выше значений показателя в группе сравнения (см. таблицу).

Исследование индивидуальных значений содержания цитокинов у пациенток основной группы выявило их значительную гетерогенность (см. таблицу). Наибольшая вариабельность в основной группе отмечена для IL-10 и IFN- γ , однако можно говорить о высокой вариабельности значений и остальных исследованных показателей основной группы. В группе контроля вариабельность исследованных показателей была средней либо слабой. Высокие коэффициенты вариации и значительные разбросы минимальных и максимальных значений исследованных цитокинов, вероятно, можно расценивать как динамическое развитие хронического воспалительного процесса, что обуславливает гетерогенность показателей основной группы.

Выявленные закономерности можно расценивать как факт, подтверждающий предположение о наличии активности местного воспалительного процесса у пациенток основной группы. Эта реакция, вероятно, является ответом на постоянную персистенцию инфекционного фактора из очага хронического воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что, несмотря на отсутствие клинических проявлений хронического воспаления и нормативные значения общелабораторных анализов, у женщин репродуктивного возраста с бесплодием на фоне хронического воспалительного процесса органов малого таза в стадии клинической ремиссии тестируется активность местных воспалительных реакций. Указанное подтверждается достоверным повышением в перитонеальной жидкости пациенток основной группы концентраций биологически активных веществ, являющихся маркерами активности воспаления (провоспалительные цитокины TNF- α , IL-6, а также MCP-1). Развитие воспалительного процесса у обследованных пациенток основной группы сопровождается активацией иммунного ответа на

постоянную антигенную стимуляцию из очага хронического воспаления, о чем свидетельствует достоверное повышение в перитонеальной жидкости концентраций индукторов гуморального и клеточного иммунитета (IFN- γ , IL-4). Выявленные нарушения являются значимым фактором возникновения и развития бесплодия, поскольку наличие очага хронического воспаления в органах репродуктивной системы создает неблагоприятный для возникновения и развития беременности баланс цитокинов и способно вызвать развитие иммунно-эндокринных нарушений. Результатом указанных патологических процессов являются структурно-функциональные нарушения в репродуктивной системе женщин с развитием бесплодия [4, 5, 7, 12, 18, 21, 24].

Полученные в исследовании данные позволяют считать, что при проведении лечебных мероприятий у женщин с бесплодием на фоне хронических воспалительных заболеваний репродуктивной сферы необходимы разработка и использование патогенетически обоснованных методов лечения с включением в рациональную санацию необходимых методов иммуотропной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В. Иммуногенетические аспекты проблемы невынашивания беременности. *Рос. иммунол. журн.* 2015; 9 (8): 194–200.
2. Gankovskaya L.V., Bakhareva I.V., Svitich O.A., Malushenko S.V. Immunogenetic aspects of miscarriage. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology.* [2015; 9 (8): 194–200. [In Russian].
3. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. *Акушерство и гинекология.* 2019; (9): 139–146. doi: 10.18565/aig.2019.9.139-146
4. Dikke G.B., Ostromenskiy V.V. Immune dysfunction in chronic endometritis and the experience of its correction using local cytokine therapy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019; (9): 139–146. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2019.9.139-146
5. Каграманова Ж.А., Сускова В.С., Гусева Т.С., Паршина О.В., Выжлова Е.Н. Клинико-иммунологическое обоснование иммунотерапии больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 200; (5): 29–33.
6. Kagramanova Zh.A., Suskova V.C., Guseva T.S., Parshina O.V., Vyzhlova E.N. Clinical and immunological rationale for immunotherapy of patients with

acute inflammatory disease uterus. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2006; (5): 29–33. [In Russian].

4. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю. Прогестеронобусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности. *Журн. акушерства и жен. болезней*. 2004; 53 (4): 59–81.

Radzinskiy V.E., Zapertova E.Yu. Progesterone-related changes in pro-inflammatory cytokines in habitual miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2004; 53 (4): 59–81. [In Russian].

5. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Крошкина Н.В., Панова И.А., Лукина Н.С. Роль ранних нарушений продукции цитокинов в формировании патологии беременности. *Рос. иммунол. журн.* 2007; (3-4): 258–265.

Sotnikova N.Yu., Kudryashova A.V., Kroshkina N.V., Panova I.A., Lukina N.S. The role of early disturbances of cytokine production in the formation of pathological pregnancy. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2007; (3-4): 258–265. [In Russian].

6. Трунов А.Н., Ефремов А.В., Трунова Л.А. Принципы патогенетически обоснованной диагностики при иммуномодулирующей терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. *Аллергология и иммунология*. 2002; 3 (1): 117–122.

Trunov A.N., Efremov A.V., Trunova L.A. The principles of diagnosis at immunomodulatory therapy of chronic infectious and inflammatory diseases. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*. 2002; 3 (1): 117–122. [In Russian].

7. Трунова Л.А., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Обухова О.О., Трунов А.Н. Особенности иммунного реагирования у девушек пубертатного возраста с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза в стадии ремиссии. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010; 12 (2): 93–96.

Trunova L.A., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Obukhov O.O., Trunov A.N. Features of the immune response in girls pubertal age with chronic infectious and inflammatory diseases of the pelvic organs in remission. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010; 12 (2): 93–96. [In Russian].

8. Устинов Т.А., Артымук Н.В., Власов В.В., Пыжов А.Ю. Бесплодие в Кемеровской области. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2010; (1): 37–39.

Ustinov T.A., Artymuk N.V., Vlasov V.V., Puzhov A.Yu. Infertility in the Kemerovo region. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass*. 2010; (1): 37–39. [In Russian].

9. Фролов М.В., Халим Х. Оценка репродуктивной функции женщины при острых и хронических воспалительных заболеваниях придатков матки. *Вестн. Воронеж. гос. техн. ун-та*. 2006; 2 (7): 21–26.

Frolov M.V., Khalim Kh. Evaluation of the reproductive function of women with acute and chronic inflammatory diseases of the uterine appendages. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta = Bulletin of Voronezh State Technical University*. 2006; 2 (7): 21–26. [In Russian].

10. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2017; (10): 12–18.

Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N., Shevlyukova T.P. Role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in obese women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017; (10): 12–18. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2017.10.12-18

11. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. Regulation of the antiinflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Front. Immunol.* 2014; 27 (5): 253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253

12. Das C., Kumar V.S., Gupta S., Kumar S. Network of cytokines, integrins and hormones in human trophoblast cells. *J. Reprod. Immunol.* 2002; 53 (1-2): 257–268.

13. Genc M.R., Ford C.E. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010; 22 (2): 116–121. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283374ac8

14. Kanellakis P., Ditiatkovski M., Kostolias G., Bobik A. A pro-fibrotic role for interleukin-4 in cardiac pressure overload. *Cardiovasc. Res.* 2012; 95 (1): 77–85. doi: 10.1093/cvr/cvs142

15. Koga K., Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63 (6): 587–600. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x

16. Lee S.A., Tsai H.T., Ou H.C., Han C.P., Tee Y.T., Chen Y.C., Wu M.T., Chou M.C., Wang P.H., Yang F. Plasma interleukin-1beta, 6, 8 and tumor necrosis factor-alpha as highly informative markers of pelvic inflammatory disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008; 7: 997–1003. doi: 10.1515/CCLM.2008.196

17. Milewski R., Milewska A.J., Czerniecki J., Leśniewska M., Wołczyński S. Analiza profilu demograficznego pacjentów leczonych z powodu niepłodności metodami rozrodu wspomaganego w latach 2005–2010. *Ginekol. Pol.* 2013; 84 (7): 609–614. doi: 10.17772/gp/1612

18. Ng S.C., Gilman-Sachs A., Thaker P. Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002; 2: 77–86. doi: 10.1034/j.1600-0897.2002.01105.x

19. Postlethwaite A.E., Holness M.A., Katai H., Raghov R. Human fibroblasts synthesize elevated le-

- vels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4. *J. Clin. Invest.* 1992; 90 (4): 1479–1485. doi: 10.1172/JCI116015
20. Rolle L., Memarzadeh Tehran M., Morell-Garcia A., Raeva Y., Schumacher A., Hartig R., Costa S.D., Jensen F., Zenclussen A.C. Cutting edge: IL-10-producing regulatory B cells in early human pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 70 (6): 448–453. doi: 10.1111/aji.12157
21. Romero R., Gotsch F., Pineles B., Kusanovic J.P. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr. Rev.* 2007; 65 (12): 194–202. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00362.x
22. Rouchou B. Consequences of infertility in developing countries. *Perspect. Public Health.* 2013; 133 (3): 174–179. doi: 10.1177/1757913912472415
23. Smith M., Hagerty K.A., Skipper B., Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2010; 29 (1): 44–50. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181ae81bb
24. Trunov A., Obukhova O., Gorbenko O., Shvayk A., Trunova L. Cytokines, estradiol and progesterone in the plasma of women of reproductive age with pelvic inflammatory disease in remission. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 2013; 4 (6): 727–730. doi: 10.4236/abb.2013.46096
25. Van Oostrum N., de Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2013; 28 (7): 1809–1815. doi: 10.1093/humrep/det096
26. Ziller V., Hadji P., Thielscher C., Ziller M., Kostev K. Prevalence of female subfertility in German gynecological practices. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29 (8): 767–770. doi: 10.3109/09513590.2013.798274

Сведения об авторах:

Обухова О.О., д.м.н., ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru
Трунов А.Н., д.м.н., ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex.ru
Горбенко О.М., к.б.н., ORCID: 0000-0002-5672-9234, e-mail: gorbenko.olga.m@bk.ru
Швайук А.П., к.б.н., ORCID: 0000-0002-8247-7085, e-mail: alya.shvayuk@bk.ru

Information about authors:

Obukhova O.O., doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru
Trunov A.N., doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex.ru
Gorbenko O.M., candidate of biological science, ORCID: 0000-0002-5672-9234, e-mail: gorbenko.olga.m@bk.ru
Shvayuk A.P., candidate of biological science, ORCID: 0000-0002-8247-7085, e-mail: alya.shvayuk@bk.ru