



DOI: 10.22363/2313-0245-2023-27-3-342-353
EDN: OLFHDI

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Иммунологическое прогнозирование эффективности вспомогательных репродуктивных технологий

Л.В. Матвеева  , Г.В. Фомина , Е.В. Громова ,
Е.А. Алямкина , А.С. Галыня 

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, г. Саранск,
Российская Федерация
 MatveevaLjubov1@mail.ru

Аннотация. Высокая частота бесплодия является значимой медико-социальной проблемой многих стран мира, для решения активно применяются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Учитывая, что в развитии и сохранении беременности важную роль играют иммунные реакции, изучение изменений иммунных параметров актуально в разных триместрах беременности, а также на этапе прегравидарной подготовки. Считается, что материнско-фетальные отношения не исчерпываются развитием материнской толерантности к антигенам плода, а дополняются сложными цитокиновыми взаимодействиями, управляющими селективной иммунной регуляцией, контролем процессов адгезии и васкуляризации во время имплантации эмбриона и беременности. Целью обзора стал анализ имеющихся научных сведений о применении иммунных параметров для прогнозирования эффективности ВРТ. Проведен обзор российских и зарубежных научных работ по распространенности, иммунопатогенетическим механизмам и диагностике бесплодия. Осуществлен многокритериальный поиск по изобретениям, рефератам патентных документов по иммунологическому прогнозированию эффективности ВРТ. В качестве предикторов представлены иммунокомпетентные клетки (CD3⁺-, CD4⁺-, CD3⁻CD16⁺56⁺-лимфоциты венозной крови, CD95⁺-макрофаги биоптата эндометрия), цитокины, гликопротеины беременности, аутоантитела, иммуногенетические маркеры. Исследование в сыворотке крови, фолликулярной жидкости яичников и эндометрии количественного уровня цитокинов как медиаторов межклеточных и межклеточных взаимодействий имеет несомненный научно-практический интерес в плане установления их дискриминационных уровней, специфичных для разных триместров нормально протекающей беременности, угрозы невынашивания, бесплодия. Отмечена ассоциация с ненаступлением беременности вследствие экстракорпорального оплодотворения повышенного содержания в фолликулярной жидкости интерлейкина (IL)-2 и интерферона (IFN)- γ , в сыворотке крови — растворимого рецептора IL-2- α , IL-8 и лактоферрина. Иммуносупрессивное действие ассоциированного с беременностью α 2-гликопротеина, трофобластического β 1-гликопротеина, α -фетопропротеина, α 2-макроглобулина способствует развитию и сохранению беременности, но оценка

© Матвеева Л.В., Фомина Г.В., Громова Е.В., Алямкина Е.А., Галыня А.С., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

их прогностической ценности не однозначна. Исследование в фолликулярной жидкости и сыворотке крови содержания иммуноглобулинов G к $\alpha 2$ -макроглобулину, лактоферрину, прогестерону, эстрадиолу, кардиолипину позволяет прогнозировать результат применения ВРТ. Выводы. Изучение иммунных показателей, особенно в комбинации с половыми гормонами и характеристикой состояния эмбриона, у инфертильных женщин обладает диагностической ценностью и прогностической значимостью, может способствовать своевременной коррекции терапии и программы ВРТ.

Ключевые слова: антитела, бесплодие, колониестимулирующий фактор, цитокин, прогнозирование беременности, репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии финансирования на подготовку статьи.

Вклад авторов: Матвеева Л.В. — концепция обзора; Матвеева Л.В., Фоминова Г.В., Громова Е.В., Алямкина Е.А., Галыня А.С. — сбор и анализ литературных данных, написание текста. Все авторы внесли значительный вклад в разработку концепции, исследования и подготовку рукописи, прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 28.04.2023. Принята 02.08.2023.

Для цитирования: Матвеева Л.В., Фоминова Г.В., Громова Е.В., Алямкина Е.А., Галыня А.С. Иммунологическое прогнозирование эффективности вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 3. С. 342—353. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-342-353

The effectiveness of assisted reproductive technologies immunological prediction

Ljubov V. Matveeva  , Galina V. Fominova , Elena V. Gromova ,
Elena A. Alyamkina , Anastasiya S. Galynya 

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

 MatveevaLjubov1@mail.ru

Abstract. The high frequency of infertility is a significant medical and social problem in many countries of the world; assisted reproductive technologies (ART) are actively used to solve it. Given that immune responses play an important role in the development and maintenance of pregnancy, the study of changes in immune parameters is relevant in different trimesters of pregnancy, as well as at the stage of preconception preparation. It is believed that the maternal-fetal relationship is not limited to the development of maternal tolerance to fetal antigens, but is complemented by complex cytokine interactions that control selective immune regulation, control of adhesion and vascularization processes during embryo implantation and pregnancy. The purpose of the review was to analyze the available scientific data on the use of immune parameters to predict the effectiveness of ART. A review of Russian and foreign scientific papers on prevalence, immunopathogenetic mechanisms, and infertility diagnostics was carried out. A multi-criteria search was carried out for inventions, abstracts of patent documents on

immunological prediction of the effectiveness of ART. As predictors, immunocompetent cells (CD3⁺, CD4⁺, CD3-CD16⁺56⁺-venous blood lymphocytes, CD95⁺ macrophages of endometrial biopsy), cytokines, pregnancy glycoproteins, autoantibodies, immunogenetic markers are presented. The study of the quantitative level of cytokines in blood serum, ovarian follicular fluid and endometrium as mediators of intercellular and intertissue interactions is of undoubted scientific and practical interest in terms of establishing their discriminatory levels specific to different trimesters of a normal pregnancy, the threat of miscarriage, and infertility. There was an association with non-occurrence of pregnancy due to in vitro fertilization of an increased content of interleukin (IL)-2 and interferon (IFN)- γ in the follicular fluid, and a soluble receptor IL-2- α , IL-8 and lactoferrin in the blood serum. The immunosuppressive effects of pregnancy-associated α 2-glycoprotein, trophoblastic β 1-glycoprotein, α -fetoprotein, α 2-macroglobulin contribute to the development and maintenance of pregnancy, but their prognostic value is not unambiguous. The study of the content of immunoglobulins G to α 2-macroglobulin, lactoferrin, progesterone, estradiol, cardiolipin in the follicular fluid and blood serum makes it possible to predict the result of ART. *Conclusion.* The study of immune parameters, especially in combination with sex hormones and characteristics of the state of the embryo, in infertile women has diagnostic value and prognostic significance, and can contribute to the timely correction of therapy and the ART program.

Key words: antibodies, infertility, colony-stimulating factor, cytokine, pregnancy prediction, reproductive technologies, in vitro fertilization.

Funding. The authors declare that there is no funding for the preparation of the article.

Author contributions. Matveeva L.V. — concept of the review; Matveeva L.V., Fominova G.V., Gromova E.V., Alyamkina E.A., Galynya A.S. — collection and analysis of literary data, writing the text.

Conflict of interest information. The authors declare no conflicts of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 28.04.2023. Accepted 01.08.2023.

For citation: Matveeva LV, Fominova GV, Gromova EV, Alyamkina EA, Galynya AS. The effectiveness of assisted reproductive technologies immunological prediction. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(3):342—353. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-342-353

Введение

Иммunosuppressивные механизмы, развивающиеся при беременности и поддерживающие ее течение, весьма разнообразны [1]. В формировании толерантности иммунцитов матери к антигенам плода важную роль играет усиление активности CD4⁺Foxp3⁺-T-регуляторных лимфоцитов (Treg), интерлейкина (IL)-10 и индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), обуславливающее уменьшение цитотоксичности CD16⁺CD56⁺-клеток [2]. Установлено, что при беременности эстриол индуцирует секрецию IDO в моноцитах, через протеинкиназу А способствует повышению количества Treg, угнетает экспрессию молекулы CD16⁺ на натуральных

киллерных клетках (NK), тем самым усиливает плодосохраняющие иммунные реакции [2]. Также иммуносупрессивным действием обладают ассоциированный с беременностью α 2-гликопротеин (СБАГ), трофобластический β 1-гликопротеин (ТБГ), α -фетопропротеин (АФП). Так, АФП подавляет экспрессию молекул МНС II, фагоцитирующую и антигенпрезентирующую способность макрофагов, продукцию антител плазматическими клетками, пролиферативный ответ лимфоцитов на митоген, секрецию IL-1 β и туморнекротизирующего фактора (TNF)- α моноцитами, активность NK [1, 3]. Глюкокортикоиды у беременных женщин влияют на дифференцировку Т-хелперных лимфоцитов (Th),

блокируя продукцию Th1 провоспалительных цитокинов (TNF- α , интерферона (INF)- γ) и стимулируя образование Th2 иммуносупрессивных медиаторов (IL-4, IL-5, IL-10), что является важным для поддержания гестационного гомеостаза и неосложненного исхода родов [1].

При срыве иммунной толерантности вследствие инфицирования, стресса, гормонального дисбаланса, генитальных или экстрагенитальных заболеваний, ряда других факторов повышается риск бесплодия и невынашивания беременности.

Высказано предположение, что материнско-фетальные отношения не исчерпываются только развитием материнской толерантности к антигенам плода, а дополняются сложными цитокиновыми взаимодействиями, управляющими селективной иммунной регуляцией, контролем процессов адгезии и васкуляризации во время имплантации эмбриона и беременности [4].

В настоящее время высокая частота бесплодия является значимой медико-социальной проблемой многих стран мира и, по данным ВОЗ, касается 96–186 миллионов человек [5]. В регионах России частота бесплодия колеблется от 17,2 до 24 % [6], в Камеруне составляет 19,2 % [7], в Казахстане — 20 % [8], в столице Эфиопии — 27,6 % [9]. Во Франции у 3,3 миллионов человек диагностировано бесплодие [10].

Для лечения бесплодия активно применяются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ): экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбрионов (ПЭ), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит (ИКСИ), внутриматочная инсеминация (ВМИ), криоконсервация гамет, эмбрионов и другие [6, 8]. Применение ВРТ показано при неэффективной терапии бесплодия в течение 12 месяцев у женщин до 35 лет или в течение 6 месяцев при возрасте женщины 35 лет и старше [6].

В Италии в 2017 г. доля детей, рожденных вследствие применения ВРТ, в структуре всех новорожденных составила 2,7 %, что на фоне снижения общей рождаемости является позитивной стабильной динамикой [11]. В 2018 г. во Франции

было применено около 150000 ВРТ, что привело к более 25000 родов (>3 % рожденных детей) [12].

На современном этапе ЭКО считается самым эффективным методом достижения беременности [6]. Так по данным исследования в Дании [13], из женщин, начавших лечение бесплодия с ВМИ, 35 % родили в течение 5 лет, 24 % — после перехода на программу ЭКО, 17 % — после естественного зачатия. Напротив, после начала лечения с ЭКО в течение 5 лет родили 53 % женщин, 11 % — после естественного зачатия и менее 1 % — после ВМИ.

Пятилетний показатель рождаемости сильно зависит от возраста женщин и колеблется от 80 % у женщин до 35 лет до 26 % у женщин ≥ 40 лет [13]. В частности, частота наступления беременности в результате ВРТ значительно снижается с увеличением возраста пациентки и у женщин до 35 лет составляет около 30 %, после 35 лет снижается в 2 раза, в 40 лет не превышает 10 %, после 43-летнего возраста стремится к нулю. Вероятность родов снижается с увеличением числа неудачных циклов ВРТ [6, 14].

Изучение изменений иммунных параметров актуально в разных триместрах беременности, а также на этапе прегравидарной подготовки, особенно при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Важность оценки иммунного и гормонального статусов определяется диагностической ценностью и прогностической значимостью маркеров, коррелирующих с течением и исходом беременности.

Целью данного обзора стал анализ имеющихся научных сведений о применении иммунных параметров для прогнозирования эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

Материал и методы

Проведен обзор российских и зарубежных научных работ, представленных в научной электронной библиотеке eLibrary и в базах данных PubMed, Scopus, по распространенности, иммунопатогенетическим механизмам, диагностике бесплодия. Ключевыми словами служили «антитела», «бесплодие», «колониестимулирующий фактор», «цитокин», «прогнозирование беременности», «ре-

продуктивные технологии», «экстракорпоральное оплодотворение», «antibodies», «infertility», «colony-stimulating factor», «cytokine», «pregnancy prediction», «reproductive technologies», «in vitro fertilization». Осуществлен многокритериальный поиск по изобретениям, рефератам патентных документов на русском и английском языках по иммунологическому прогнозированию эффективности ВРТ.

Иммунокомпетентные клетки как предикторы эффективности ВРТ

Иммуноциты яичников за счет секреции цитокинов способны регулировать процессы фолликулогенеза, овуляции, развития и регрессии желтого тела, синтез стероидных гормонов [15].

Ранее предложено перед ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в лютеиновую фазу цикла определять относительное количество CD95⁺-макрофагов в лейкоцитарном инфильтрате биоптата эндометрия и при значении $\geq 48,8$ % с точностью 80 % прогнозировать наступление беременности, при меньшем содержании — отсутствие. Предположительно, большая численность CD95⁺-макрофагов в эндометрии отражает адекватную активацию макрофагов, необходимую для успешной имплантации и развития беременности [16].

Разработан способ прогнозирования наступления клинической беременности у женщин с индексом массы тела $\geq 28,5$ в программе ЭКО по оценке относительного количества мононуклеаров периферической крови с высокополяризованными митохондриями до и после стимуляции суперовуляции и измерении объема талии. По данным Горшиловой В.К. и соавторов, точность прогнозирования наступления беременности по предложенному уравнению логистической регрессии составила 82,6 % [17].

Ранее предложено у инфертильных женщин при лечении бесплодия по стандартному длинному протоколу ЭКО в середине лютеиновой фазы менструального цикла исследовать количество рецепторов прогестерона в мононуклеарной фракции клеток периферической крови и при величине > 700 предсказывать наступление беременности [18].

Известно, что маточные НК-клетки выполняют важную роль в процессе имплантации: активируются и накапливаясь в маточных железах и вокруг маточных артерий в месте имплантации, участвуют в ремоделировании сосудов [19]. Считается, что рецептивность матки оптимальна при достаточном количестве активированных НК-клеток [4]. Цитокиновый дисбаланс может сопровождаться трансформацией НК-клеток в лимфокин-активированные киллеры (LAK), способные лизировать клетки трофобласта [20], секретировать TNF- α и INF- γ , которые в высоких дозах индуцируют спонтанный аборт [19].

Известен способ прогнозирования риска прерывания беременности на раннем сроке после ЭКО и ПЭ у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием по прогностическому индексу (PI) на основе абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, CD3⁺-, CD4⁺-, CD3⁺CD16⁺56⁺-популяций лимфоцитов венозной крови. При PI $< -0,1$ делают благоприятный прогноз вынашивания беременности, при $0,1 < PI < -0,1$ пациенток включают в группу риска по раннему прерыванию беременности, при PI $> 0,1$ предсказывают высокий риск прерывания беременности в I триместре. Специфичность и чувствительность определения PI > 80 % [21].

Цитокины как предикторы эффективности ВРТ

Исследование в сыворотке крови, фолликулярной жидкости яичников и эндометрии количественного уровня цитокинов как медиаторов межклеточных и межтканевых взаимодействий имеет несомненный научно-практический интерес в плане установления дискриминационных уровней иммунных параметров, специфичных для разных триместров нормально протекающей беременности, угрозы невынашивания, бесплодия. Трудности интерпретации содержания иммуномедиаторов с определением их диагностической и прогностической ценности обусловлены многообразием, плеiotропностью и полифункциональностью цитокинов.

В роли предикторов эффективности ВРТ рядом исследователей [15, 22] предлагается оценка

содержания интерлейкинов, интерферонов, колониестимулирующих факторов, TNF- α , факторов роста с доминирующей про- или противовоспалительной активностью. Представленные в научной литературе данные не однозначны из-за дуализма действия некоторых цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, INF- γ) в условиях микроокружения [4, 23, 24].

Ранее установлено, что при преждевременных родах и при преждевременном разрыве плодных оболочек уровни IL-1 β и IL-6 увеличиваются. На молекулярном уровне выявлено, что в амниохорионе индуцировалась экспрессия каспаз 8 и 9 под действием IL-1 β и IL-6, каспаз 2 и 3 при стимуляции IL-1 β , как и фрагментация ДНК. Следовательно, IL-1 β является индуктором апоптоза клеток плодных оболочек человека в большей степени, чем IL-6, а повышение его количества коррелирует с прерыванием беременности на раннем сроке [23].

Выявлена ассоциация с ненаступлением беременности вследствие ЭКО содержания в фолликулярной жидкости IL-2 ≥ 15 пг/мл, INF- $\gamma \geq 11$ пг/мл. Вероятным объяснением неблагоприятного исхода служит индуцированная IL-2 активация цитотоксичности CD3⁺CD4⁻CD8⁺- и CD3⁻CD16⁺56⁺-клеток. Кроме того, увеличение количества INF- γ сопровождалось уменьшением частоты дробления и формирования blastocyst [22].

Имеются свидетельства ассоциации увеличенных сывороточных уровней растворимого рецептора IL-2- α (IL-2 sR- α) и INF- γ с невынашиванием беременности после ЭКО. В работе Fasouliotis S.J. et al. [24] показано, что содержание IL-2 sR- α у пациенток с невынашиванием беременности на ранних сроках значительно превышало количество рецептора у женщин с нормальным течением беременности, а при значениях маркера ≥ 1000 пг/мл прогнозировался неблагоприятный исход беременности. Частота имплантации эмбриона была ниже у INF- γ -положительных пациенток (37,6 %) по сравнению с INF- γ -отрицательными женщинами (50 %), при этом риск неблагоприятного исхода беременности при ЭКО в два раза был выше у первых. Не выявлено зависимости исхода беременности от уровня TNF- α .

По данным Н.О. Мотовиловой и соавт. [15], после ЭКО у больных бесплодием женщин наступление или отсутствие беременности не сопровождалось достоверными различиями содержания в фолликулярной жидкости гранулоцитарного (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагального (GM-CSF) колониестимулирующих факторов. Отмечены слабые позитивные корреляционные связи между уровнем GM-CSF и числом растущих при гонадотропной стимуляции фолликулов, количеством яйцеклеток, полученных при пункции яичников. При этом, напротив, выявлена слабая негативная взаимосвязь содержания в фолликулярной жидкости яичников GM-CSF и частоты оплодотворения, предположительно являющаяся следствием влияния на ооцит стимуляции яичников гонадотропинами.

Имеются данные об участии GM-CSF во взаимодействии ооцита и соматических (гранулезных) клеток, в активизации роста фолликула, синтеза прогестерона, пролиферации и дифференцировки клеток blastocyst, эмбриона, в формировании толерантности иммунцитов матери к антигенам плода [1, 15].

Экспрессия G-CSF и его рецептора определяется в гранулезных клетках яичников, в децидуальной оболочке, трофобласте [15]. Количество G-CSF в сыворотке крови повышается в первой фазе естественного менструального цикла и во время стимуляции яичников гонадотропинами, содействуя росту фолликула и овуляции [15]. A. Salmassi и соавт. установили прямую взаимосвязь частоты наступления беременности с содержанием в крови G-CSF во время пункции фолликулов [25]. Н.О. Мотовиловой и соавт. обнаружена умеренной силы позитивная корреляционная связь содержания в фолликулярной жидкости G-CSF и возрастом больных бесплодием женщин, предположительно являющаяся следствием адаптации яичников к стимуляции гонадотропинами [15]. Сочетанная оценка количества G-CSF в фолликулярной жидкости и состояния эмбрионов позволяет прогнозировать наступление беременности в программе ЭКО при значениях цитокина ≥ 410 пг/мл и наличии эмбрионов морфологически хорошего качества, чувствительность способа — 80 %, специфичность — 83 % [26].

Ранее предложен способ прогнозирования эффективности программ ЭКО по сывороточному уровню IL-8 и лактоферрина (ЛФ) при трубно-перитонеальном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом [27]. В день пункции фолликулов в программе ЭКО в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяют количество маркеров и прогнозируют высокую вероятность положительного результата ЭКО при концентрации ЛФ $\leq 1,8$ мкг/мл, IL-8 ≤ 10 пг/мл, негативного результата при содержании ЛФ $> 2,0$ мкг/мл и IL-8 > 10 пг/мл с рекомендацией криоконсервации и отсроченного переноса эмбриона.

Имеется способ прогнозирования исхода программы ЭКО и ПЭ: в фолликулярной жидкости определяют количества TNF- α , фактора роста фибробластов- β и рассчитывают PI по формуле. При значении PI $< 0,3038$ прогнозируют благоприятный исход оплодотворения *in vitro*, при PI $\geq 0,3038$ — неблагоприятный исход [28].

У пациенток позднего репродуктивного возраста обнаружено уменьшение экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF), способствующее нарушениям васкуляризации эндометрия [29].

Гликопротеины беременности для оценки эффективности ВРТ

При исследовании количественного уровня ТБГ, секретируемого клетками синцитиального слоя трофобласта и плаценты, у беременных с ЭКО получены статистически значимые различия в зависимости от исхода применения ВРТ [30]. Сниженную концентрацию ТБГ имели около 60 % беременных после ЭКО и лишь 3,3 % пациенток со спонтанной беременностью. При этом угроза преждевременных родов ассоциировалась с двукратным уменьшением сывороточного количества гликопротеина, а устранение клинических признаков сопровождалось ростом маркера на 56 %, но без достижения значений здоровых беременных. В прогностическом плане вероятность спонтанного прерывания беременности равняется 100 % при снижении уровня ТБГ в 5 раз

и более от исходного, 30–33 % — при сокращении в 2–4 раза [30].

В работе Мальцевой Н.В. и соавт. показано, что у женщин с трубным бесплодием до применения программ ЭКО сывороточное содержание $\alpha 2$ -макроглобулина (МГ) не отличалось от значений здоровых небеременных женщин, в результате ЭКО забеременели 50 % пациенток с количеством МГ 2,75–4,55 мкмоль/л и 36 % — с концентрацией МГ $< 2,75$ мкмоль/л. [31]. Применение гонадотропинов приводило к повышению уровня МГ у половины infertильных женщин, ассоциированного с беременностью $\alpha 2$ -гликопротеина (АБГ) — у 18 %. У всех забеременевших пациенток после ЭКО количество АБГ увеличивалось в 7 раз относительно небеременных и в 4 раза при сравнении с уровнем при физиологической беременности. Соотношение МГ/АБГ отрицательно коррелировало с фактом наступления беременности у женщин с трубным бесплодием в программах ЭКО.

Аутоантитела как предикторы эффективности ВРТ

Для прогнозирования ранних потерь плода при индуцированной беременности у женщин с наступившей в программе ЭКО беременностью рекомендуется определять в фолликулярной жидкости уровень иммунных комплексов МГ-иммуноглобулин (Ig) G и ЛФ-IgG и при количестве МГ-IgG $< 0,6$ мкг/мл, ЛФ-IgG $< 0,8$ мкг/мл прогнозировать высокую вероятность прерывания беременности на раннем сроке [32]. Способ предназначен для своевременной оценки риска репродуктивной потери и назначения интенсивной поддержки лютеиновой фазы по показаниям сразу после забора ооцитов.

У infertильных женщин перед стимуляцией яичников в программах ВРТ в половине случаев в сыворотке крови выявляются IgM, IgG к прогестерону и эстрадиолу, что сочетается с пятикратным снижением частоты имплантации; точность метода превышает 70 % [33].

С помощью искусственного интеллекта разработаны модели прогнозирования исходов беременности у пациенток после применения ВРТ. Показано, что больший титр IgG к кардиолипину без превышения дискриминационного уровня ассоциирован с рождением живого ребенка [34].

Иммуногенетические маркеры прогнозирования эффективности ВРТ

В целях прогнозирования исходов ЭКО и ПЭ у инфертильных женщин предложено определять полиморфизм генов Human Leukocytes Antigens (HLA) II класса в лейкоцитах периферической венозной крови до начала стимуляции яичников. При выявлении носительства гаплотипов DQA1*0101-DQB1*0501 или DQA1*0102-DQB1*0502, предположительно ассоциируемых с нарушением имплантации бластоцисты при срыве иммунной

толерантности матери к антигенам плода, прогнозируют неблагоприятный исход ВРТ (табл.), напротив, при отсутствии носительства указанных гаплотипов предсказывают наступление беременности с точностью 81,1 % [35].

Разработан способ прогнозирования результатов ЭКО у пациенток с аутоиммунными заболеваниями [36], когда до овариальной стимуляции яичников определяют наличие аднексита в анамнезе, HLA-антигенов B18, Cw3, Cw4 в фенотипе, количество тромбоцитов в коагулограмме с вычислением прогностического индекса F. При значениях F больше 0 предсказывают наступление беременности в результате проведения ЭКО и ПЭ, при индексе меньше 0 — неблагоприятный исход. Ассоциация иммунных параметров с результативностью вспомогательных репродуктивных технологий представлены в таблице.

Таблица / Table

Ассоциация иммунных параметров с результативностью вспомогательных репродуктивных технологий / Association of immune parameters with the effectiveness of assisted reproductive technologies

Параметр / Parameter	Положительный результат / Positive result	Негативный результат / Negative result	Источник / References
Количество рецепторов прогестерона в мононуклеарах периферической крови в середине лютеиновой фазы цикла / Number of progesterone receptors in peripheral blood mononuclear cells in the middle of the luteal phase of the cycle	>700	<700	[18]
Количество CD95 ⁺ -макрофагов в лейкоцитарном инфильтрате биоптата эндометрия, % / Number of CD95 ⁺ -macrophages in the leukocyte infiltrate of the endometrial biopsy, %	≥48,8	<48,8	[16]
IL-2 в фолликулярной жидкости, пг/мл / IL-2 in follicular fluid, pg/ml	<15	≥15	[22]
IL-2 sR-α в сыворотке, пг/мл / IL-2 sR-α in serum, pg/ml	<1000	≥1000	[24]
IL-8 в сыворотке, пг/мл / IL-8 in serum, pg/ml	≤10	>10	[27]
INF-γ в фолликулярной жидкости, пг/мл / INF-γ in follicular fluid, pg/ml	<11	≥11	[22]
G-CSF в фолликулярной жидкости, пг/мл / G-CSF in follicular fluid, pg/ml	≥410	<410	[26]
Лактоферрин в сыворотке, мкг/мл / Lactoferrin in serum, mcg/ml	≤1,8	>2,0	[27]
α2-макроглобулин-IgG в фолликулярной жидкости, мкг/мл / α2-macroglobulin-IgG in follicular fluid, mcg/ml	>0,6	<0,6	[32]
Лактоферрин-IgG в фолликулярной жидкости, мкг/мл / Lactoferrin-IgG in follicular fluid, mcg/ml	>0,8	<0,8	[32]
Носительство гаплотипа DQA1*0101-DQB1*0501 HLA II класса в лейкоцитах венозной крови / Carriage of haplotype DQA1*0101-DQB1*0501 HLA class II in venous blood leukocytes	Отсутствует / absent	Имеется / available	[35]
Носительство гаплотипа DQA1*0102-DQB1*0502 HLA II класса в лейкоцитах венозной крови / Carriage of haplotype DQA1*0102-DQB1*0502 HLA class II in venous blood leukocytes	Отсутствует / absent	Имеется / available	[35]

Выводы

Развитию и сохранению беременности способствует сложная регуляция иммунных реакций в женском организме. Материнско-фетальные отношения не исчерпываются развитием толерантности к антигенам плода: супрессивные механизмы дополняются изменениями цитокинового профиля и иммунокомпетентных клеток, активирующими и контролирующими процессы адгезии и васкуляризации во время имплантации эмбриона и беременности.

Вследствие инфицирования, стресса, гормонального дисбаланса, генитальных или экстрагенитальных заболеваний, ряда других факторов нарушаются иммунные взаимодействия в системе мать-плод и повышается риск невынашивания беременности и бесплодия.

В лечении бесплодия активно применяются ВРТ, из которых ЭКО считается самым эффективным методом достижения беременности.

Для прогнозирования результативности ВРТ успешно может использоваться оценка иммунных параметров, особенно в комбинации с половыми гормонами и характеристикой состояния эмбриона. Актуальны исследования количественного уровня и функционального состояния иммунокомпетентных клеток, цитокинов и их рецепторов, гликопротеинов беременности, аутоантител к половым гормонам и другим антигенам, иммуногенетических маркеров.

Определение части иммунных параметров в периферической крови, сыворотке, фолликулярной жидкости сопоставимо по чувствительности, специфичности и с высокой точностью позволяет прогнозировать результат применения ВРТ. Ряд иммуноцитов и цитокинов статистически значимо различается по содержанию в исследуемом материале на разных этапах прегравидарной подготовки и беременности.

Таким образом, изучение иммунных показателей у инфертильных женщин актуально, обладает диагностической ценностью и прогностической значимостью, может способствовать своевременной коррекции терапии и программы ВРТ.

Библиографический список

1. Мамиев О.Б., Гужвина Е.Н., Мороз М.В., Григорян Н.В., Мамиев В.О. Состояние некоторых иммуносупрессивных механизмов в системе мать-плацента-плод при различных типах ее адаптации к родовому стрессу // Вестник ВолгГМУ. 2009. Т. 31. № 3. С. 99–101.
2. Некрасова И.В., Ширшев С.В. Формирование толерогенных свойств мононуклеарных клеток под действием эстриола // Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6 (15). № 1. С. 45–50.
3. Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Черкасов В.А., Малюткина Н.Н., Орлов О.А. Альфа-фетопротеин. Екатеринбург: УрО РАН. 2004. 376 с.
4. Chaouat G., Zourbas S., Ostojic S., Lappree-Delage G., Dubanchet S., Ledee N., Martal J. A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-foetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy // J Reprod Immunol. 2002. V. 53. P. 241–256. doi: 10.1016/s0165-0378(01)00119-x
5. Информационный бюллетень ВОЗ. Бесплодие. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility> [Дата обращения: 18.04.2023].
6. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). ООО «Российская ассоциация репродукции человека» (РАРЧ). Клинические рекомендации. Женское бесплодие. 2021. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/женское_бесплодие_2021.pdf [Дата обращения: 18.04.2023].
7. Egbe T.O., Mbaki C.N., Tendongfor N., Temfack E., Bellepriso E. Infertility and associated factors in three hospitals in Douala, Cameroon: a cross-sectional study // Afr. Health. Sci. 2020. V. 20 (4). P. 1985–1995.
8. Рыбина А.Н., Исенова С.Ш., Локишин В.Н. Современные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий в мире и Казахстане // Вестник КазНМУ. 2019. № 1. С. 17–22.
9. Akalewold M., Yohannes G.W., Abdo Z.A., Hailu Y., Negesse A. Magnitude of infertility and associated factors among women attending selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study // BMC Women's Health. 2022. V. 22. 11 p. doi:10.1186/s12905-022-01601-8
10. Ben Messaoud K., Bouyer J., de La Rochebrochard E. Infertility Treatment in France, 2008–2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages // Am J Public Health. 2020. V. 110. № 9. P. 1418–1420. doi: 10.2105/AJPH.2020.305781.
11. Локишин В.Н., Корсак В.С., Фельдберг Д., Смирнова А.А., Колода Ю.А., Еришова А., Шурыгина О.В. ВРТ в условиях пандемии: организация деятельности лабораторий ВРТ. Международная встреча экспертов // Репрод. медицина. 2020. № 2 (43). С. 61–66. doi: 10.37800/RM2020-1-18
12. Bourrion B., Panjo H., Bithorel P.L., de La Rochebrochard E., François M., Pelletier-Fleury N. The economic burden of infertility treatment and distribution of expenditures overtime in France: a self-controlled pre-post study // BMC Health Services Research. 2022. V. 22. P. 512. doi: 10.1186/s12913-022-07725-9
13. Malchau S.S., Henningsen A.A., Loft A., Rasmussen S., Forman J., Nyboe Andersen A., Pinborg A. The long-term prognosis for live birth in couples initiating fertility treatments // Hum. Reprod. 2017. V. 32. № 7. P. 1439–1449. doi: 10.1093/humrep/dex096.
14. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ. 2019. 70 с.
15. Мотовилова Н.О., Коган И.Ю., Тотолян Арег А. Секреция колониестимулирующих факторов в яичниках у больных

- с бесплодием в цикле ЭКО // Журн. акуш. и жен. болезней. 2012. Т. LXI. Вып. 3. С. 35–40.
16. Патент РФ на изобретение № 2523401 / 20.07.2014. Бюл. № 20. Богатова И.К., Анциферова Ю.С., Бойцова А.В. Способ прогнозирования наступления беременности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в программе экстракорпорального оплодотворения. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2523401C1> [Дата обращения: 18.04.2023].
17. Патент РФ на изобретение № 2616240 / 13.04.2017. Бюл. № 11. Горшилова В.К., Володина М.А., Тарасова Н.В., Высоких М.Ю., Смольникова В.Ю., Калинина Е.А., Сухих Г.Т. Прогнозирование вероятности наступления клинической беременности у женщин с индексом массы тела от 28,5 и выше в программе экстракорпорального оплодотворения на основании оценки окружности талии и изменения доли мононуклеаров периферической крови с высокополяризованными митохондриями в результате стимуляции суперовуляции. Режим доступа: <https://patentdb.ru/patent/2616240> [Дата обращения: 18.04.2023].
18. Патент РФ на изобретение № 2430379 / 27.09.2011. Бюл. № 27. Савельева Г.М., Шимановский Н.Л., Клименко П.А., Карева Е.Н., Каппушева Л.М., Сукновалова М.В., Крамаренко М.П. Способ прогнозирования наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в стандартном длинном протоколе стимуляции суперовуляции. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2430379C1> [Дата обращения: 18.04.2023].
19. *Ledee-Bataille N., Dubanchet S., Kadoch J., Castelo-Branco A., Frydman R., Chaouat G.* Controlled natural in vitro fertilization may be an alternative for patients with repeated unexplained implantation failure and a high uterine natural killer cell count // *Fertility Sterility*. 2004. V. 82. № 1. P. 234–236. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.12.030
20. *Coulam C.B., Goodman C.* Increased pregnancy rates after IVF/ET with intravenous immunoglobulin treatment in women with elevated circulating C56+ cells // *Early Pregnancy*. 2000. V. 4. P. 90–98.
21. Патент РФ на изобретение № 2567731 / 10.11.2015. Бюл. № 3. Кожекина Ю.Н., Ковалев В.В., Чистякова Г.Н., Мазуров А.Д., Ремизова И.И. Способ прогнозирования риска прерывания беременности в раннем сроке после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза. Режим доступа: <https://patentdb.ru/patent/2567731> [Дата обращения: 18.04.2023].
22. Абдулмеджидова А.Г., Цибизов А.С., Краснопольская К.В., Померанцева Е.И., Красова Н.К., Куц А.А. Высокие уровни интерлейкина 2 и интерферона гамма в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови коррелируют со снижением эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения // *Росс. иммунол. журнал*. 2012. Т. 15. № 6. С. 35–44.
23. *Fortunato S.J., Menon R.* IL-1 β is a better inducer of apoptosis in human fetal membranes than IL-6 // *Placenta*. 2003. V. 24. № 10. P. 922–927.
24. *Fasouliotis S.J., Spandorfer S.D., Witkin S.S., Schattman G., Liu H.C., Roberts J.E., Rosenwaks Z.* Maternal serum levels of interferon-gamma and interleukin-2 soluble receptor-alpha predict the outcome of early IVF pregnancies // *Hum. Reprod*. 2004. V. 19. № 6. P. 1357–1363. doi: 10.1093/humrep/deh169
25. *Salmassi A., Schmutzler A.G., Huang L., Hedderich J., Jonat W., Mettler L.* Detection of granulocyte colony-stimulating factor and its receptor in human follicular luteinized granulosa cells // *Fertil. Steril*. 2004. V. 81. Suppl 1. P. 786–91. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.039
26. Патент РФ на изобретение № 2784576 / 28.11.2022. Бюл. № 34. Нгуен К.Т., Махмадалиева М.Р., Джемлиханова Л.Х., Лесик Е.А., Комарова Е.М., Ткаченко Н.Н., Ниаури Д.А., Гзгзян А.М., Коган И.Ю. Способ прогнозирования наступления клинической беременности в циклах ЭКО у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2784576C1> [Дата обращения: 18.04.2023].
27. Патент РФ на изобретение № 2677467 / 17.01.2019. Бюл. № 2. Лихачева В.В., Зорина В.Н., Андропова Т.М., Зорин Н.А., Шилова Н.В., Лихачев А.Г. Способ прогнозирования эффективности программ ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2677467C1> [Дата обращения: 18.04.2023].
28. Патент РФ на изобретение № 2273031 / 27.03.2006. Бюл. № 9. Кузьмин А.В., Орлов В.И., Сагамонова К.Ю., Ефанова Е.А., Ломтева С.В., Ермоленко Е.Н. Способ прогнозирования исходов программы ЭКО и ПЭ. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2273031C1> [Дата обращения: 18.04.2023].
29. *Кравцова Е.И., Колесникова Н.В., Лукошкина И.Н., Урюпина К.В., Авакимян В.А.* Иммунологические и иммуногистохимические особенности имплантационного фактора эндометрия у здоровых пациенток позднего репродуктивного возраста // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2023. Т. 27. № 1. С. 46–56. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-46-5
30. *Эштемирова Х.А., Саиджалилова Д.Д., Аюпова Д.А.* Изменения уровня трофобластического β -гликопротеина у беременных с ЭКО при невынашивании // *Материалы XVII международного конгресса по репродуктивной медицине*. М., 2023. С. 139–140.
31. *Мальцева Н.В., Маркина Л.А., Баженова Л.Г., Чирикова Т.С., Белогорова Т.И.* Сравнительный анализ содержания α 2-макроглобулина и ассоциированного с беременностью α 2-гликопротеина в сыворотке крови женщин при экстракорпоральном оплодотворении // *Сибирский медицинский журнал*. 2007. № 4. С. 60–65.
32. Патент РФ на изобретение № 2394495 / 20.07.2010. Бюл. № 20. Зорина Р.М., Маркина Л.А., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., Полукаров А.Н., Меденкова Н.К. Способ прогнозирования риска ранних плодовых потерь при индуцированной беременности в программах ЭКО. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2394495C1> [Дата обращения: 18.04.2023].
33. *Менжинская И.В., Краевая Е.Е., Калинина Е.А., Ванько Л.В., Долгушина Н.В.* Прогностическое значение аутоиммунных маркеров в программах вспомогательных репродуктивных технологий // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 3. С. 130–137. doi: 10.18565/aig.2021.3.130-137
34. *Huang C., Xiang Z., Zhang Y., Tan D.S., Yip C.K., Liu Z., Li Y., Yu S., Diao L., Wong L.Y., Ling W.L., Zeng Y., Tu W.* Using Deep Learning in a Monocentric Study to Characterize Maternal Immune Environment for Predicting Pregnancy Outcomes in the Recurrent Reproductive Failure Patients // *Front. Immunol*. 2021. № 12. P. 642167. doi: 10.3389/fimmu.2021.642167
35. Патент РФ на изобретение № 2474822 / 10.02.2013. Бюл. № 4. Мальшикина А.И., Липин М.А., Фетисова И.Н., Богатова И.К., Дюжев Ж.А., Полумискова Е.В. Способ прогнозирования исхода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2474822C1> [Дата обращения: 18.04.2023].
36. Патент РФ на изобретение № 2345715 / 10.02.2009. Бюл. № 4. Ярыгина Т.В., Башмакова Н.В., Мазуров А.Д. Способ прогнозирования результатов экстракорпорального оплодотворения у пациенток с аутоиммунными заболеваниями. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2345715C2> [Дата обращения: 18.04.2023].

References

- Mamiev OB, Guzhvina EN, Moroz MV, Grigoryan NV, Mamiev VO. Condition of several immunosuppressive mechanisms in the system of mother-placenta-fetus with different types of its adaptation to the birth stress. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2009;3(31):99–101. (In Russian).
- Nekrasova IV, Shirshov SV. Forming of mononuclear cells toleragenic features under the estriol influence. *Russian Journal of Immunology*. 2012; 6 (15): 45–50. (In Russian).
- Chereshnev VA, Rodionov SY, Cherkasov VA, Malyutina NN, Orlov OA. Alpha-fetoprotein. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2004. 376 p. (In Russian).
- Chaouat G, Zourbas S, Ostojic S, Lappree-Delage G, Dubanchet S, Ledee N, Martal J. A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-foetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. *J. Reprod. Immunol*. 2002;53:241–256. doi: 10.1016/s0165-0378(01)00119-x
- WHO Newsletter. Infertility. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility> [Accessed 2023 April 18].
- Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROAG). Russian Association of Human Reproduction (RAHR). Clinical guidelines. female infertility. 2021. Available from: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/женское_бесплодие_2021.pdf. [Accessed 2023 April 18]. (In Russian).
- Egbe TO, Mbaki CN, Tendongfor N, Temfack E, Belley-priso E. Infertility and associated factors in three hospitals in Douala, Cameroon: a cross-sectional study. *Afr. Health Sci*. 2020; 20(4): 1985–1995.
- Rybina AN, Isenova SS, Lokshin VN. Modern aspects of assisted reproductive technologies in the world and Kazakhstan. *Vestnik KazNMU*. 2019;1:17–22.
- Akalewold M, Yohannes GW, Abdo ZA, Hailu Y, Negesse A. Magnitude of infertility and associated factors among women attending selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Women's Health*. 2022; 22:11 p. doi: 10.1186/s12905-022-01601-8
- Ben Messaoud K, Bouyer J, de La Rochebrochard E. Infertility Treatment in France, 2008–2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages. *Am. J. Public. Health*. 2020;110(9):1418–1420. doi: 10.2105/AJPH.2020.305781.
- Lokshin VN, Korsak VS, Feldberg D, Smirnova AA, Koloda YA, Ershova A, Shurygina OV. ART in a pandemic: organization of activities ART laboratories. International meeting experts. *Reproductive Medicine*. 2020;2(43):61–66. doi: 10.37800/RM2020-1-18 (In Russian).
- Bourrion B, Panjo H, Bithorel PL, de La Rochebrochard E, François M, Pelletier-Fleury N. The economic burden of infertility treatment and distribution of expenditures overtime in France: a self-controlled pre-post study. *BMC Health Services Research*. 2022;22:512. doi: 10.1186/s12913-022-07725-9
- Malchau SS, Henningsen AA, Loft A, Rasmussen S, Forman J, Nyboe Andersen A, Pinborg A. The long-term prognosis for live birth in couples initiating fertility treatments. *Hum. Reprod*. 2017; 32 (7): 1439–1449. doi: 10.1093/humrep/dex096.
- Clinical recommendations (treatment protocol) of the Ministry of Health of the Russian Federation «Female infertility (modern approaches to diagnosis and treatment)». 2019. 70 p. (In Russian).
- Motovilova NO, Kogan IY, Totolian AA. Ovaries colony-stimulating factors secretion in patients with infertility in IVF cycles. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2012; LXI (3):35–40. (In Russian).
- Patent RUS № 2523401 / 20.07.2014. Byul. № 20. Bogatova IK, Antsiferova JS, Bojtsova AV. Method for prediction of onset of pregnancy in females with tubal-peritoneal infertility in in vitro fertilization programme. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2523401C1>. [Accessed 2023 April 18]. (In Russian).
- Patent RUS № 2616240 / 13.04.2017. Byul. № 11. Gorshilova VK, Volodina MA, Tarasova NV, Vysokikh MY, Smolnikova VY, Kalinina EA, Sukhikh GT. Predicting likelihood of onset of clinical pregnancy of women with BMI 28,5 and above in vitro fertilization program based on estimates of waist circumference and changes in share of peripheral blood mononuclear with highly mitochondria as a result of superovulation. Available from: <https://patentdb.ru/patent/2616240>. [Accessed 2023 April 18]. (In Russian).
- Patent RUS № 2430379 / 27.09.2011 Byul. № 27. Savel'eva GM, Shimanovskij NL, Klimenko PA, Kareva EN, Kappusheva LM, Suknovalova MV, Kramarenko MP Method of predicting pregnancy in programme of extracorporeal fertilisation and transfer of embryos in standard long protocol of superovulation stimulation. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2430379C1>. [Accessed 2023 April 18]. (In Russian).
- Ledee-Bataille N, Dubanchet S, Kadoch J, Castelo-Branco A, Frydman R, Chaouat G. Controlled natural in vitro fertilization may be an alternative for patients with repeated unexplained implantation failure and a high uterine natural killer cell count. *Fertility Sterility*. 2004;82(1):234–236. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.12.030
- Coulam CB, Goodman C. Increased pregnancy rates after IVF/ET with intravenous immunoglobulin treatment in women with elevated circulating C56+ cells. *Early Pregnancy*. 2000;4:90–98.
- Patent RUS № 2567731/ 10.11.2015 Byul. № 3. Kozhekina Yu. N., Kovalev V.V., Chistyakova G.N., Mazurov A.D., Remizova I.I. A method for predicting the risk of early pregnancy termination after in vitro fertilization and embryo transfer in patients with tubal peritoneal infertility genesis. Available from: <https://patentdb.ru/patent/2567731>. [Accessed 2023 April 18]. (In Russian).
- Abdulmedzhidova AG, Tsbizov AS, Krasnopolskaya KV, Pomerantseva EI, Krasova NK, Kushch AA. The high levels of interleukin 2 and interferon gamma in follicular fluid and blood serum correlate with decrease in efficiency of infertility treatment by method of in vitro fertilization. *Russian Journal of Immunology*. 2012;6(15):35–44. (In Russian).
- Fortunato SJ, Menon R. IL-1 β is a better inducer of apoptosis in human fetal membranes than IL-6. *Placenta*. 2003;24(10):922–927.
- Fasouliotis SJ, Spandorfer SD, Witkin SS, Schattman G, Liu HC, Roberts JE, Rosenwaks Z. Maternal serum levels of interferon-gamma and interleukin-2 soluble receptor-alpha predict the outcome of early IVF pregnancies. *Hum. Reprod*. 2004;19(6):1357–1363. doi: 10.1093/humrep/deh169
- Salmassi A, Schmutzler AG, Huang L, Hedderich J, Jonat W, Mettler L. Detection of granulocyte colony-stimulating factor and its receptor in human follicular luteinized granulosa cells. *Fertil. Steril*. 2004;81(S1):786–91. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.039.
- Patent RUS № 2784576 / 28.11.2022. Byul. № 34. Nguen KT, Makhmadaliev MR, Dzhemlikhanova LK, Lesik EA, Komarova EM,

Tkachenko NN, Niauri DA, Gzgzyan AM, Kogan IY. Method for prediction of the occasion of clinical pregnancy in IVF cycles in patients with a prediction of suboptimale response to controlled ovarian stimulation. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2784576C1>. [Accessed 2023 April 18]. (In Russian).

27. Patent RUS № 2677467 / 17.01.2019. Byul. № 2. Likhacheva V.V., Zorina V.N., Andronova T.M., Zorin N.A., Shilova N.V., Likhachev A.G. A method for predicting the effectiveness of IVF programs in tubal-peritoneal infertility associated with chronic endometritis. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2677467C1>. [Accessed 2023 April 18]. (In Russian).

28. Patent RUS № 2273031 / 27.03.2006. Byul. № 9. Kuzmin A.V., Orlov V.I., Sagamonova K. Yu., Efanova E.A., Lomteva S.V., Ermolenko E.N. Method for predicting the outcomes of the IVF and PE program. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2273031C1>. [Accessed 2023 April 18]. (In Russian).

29. Kravtsova EI, Kolesnikova NV, Lukoshkina IN, Uryupina KV, Avakimyan VA. Immunological and immunohistochemical features of endometrial implantation factor in healthy patients of late reproductive age. *RUDN Journal of Medicine*. 2023; 27 (1): 46–56. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-46-56. (In Russian).

30. Eshtemirova KA, Saijalilova DD, Ayupova DA. Changes in the level of trophoblastic β -glycoprotein in pregnant women with IVF in case of miscarriage. Proceedings of the XVII International Congress on Reproductive Medicine. M., 2023. p. 139–140. (In Russian).

31. Mal'tseva NV, Markina LA, Bagenova LG, Chirikova TS, Belogorlova TI. Comparative analysis of human serum α 2-macroglobulin and pregnancy-associated α 2-glycoprotein levels in blood serum of women in extracorporeal fertilization. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2007; 4: 60–65. (In Russian).

32. Patent RUS № 2394495 / 20.07.2010. Byul. № 20. Zorina RM, Markina LA, Zorina VN, Bazhenova LG, Polukarov AN, Medenkova NK. Method for prediction of risk of early fetal loss in IVF induced pregnancies. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2394495C1>. [Accessed 2023 April 18]. (In Russian).

33. Menzhinskaya IV, Kraevaya EE, Kalinina EA, Vanko LV, Dolgushina NV. Prognostic value of autoimmune markers in programs of assisted reproductive technologies. *Obstetrics and gynecology*. 2021;3:130–137. (In Russian). doi: 10.18565/aig.2021.3.130-137

34. Huang C, Xiang Z, Zhang Y, Tan DS, Yip CK, Liu Z, Li Y, Yu S, Diao L, Wong LY, Ling WL, Zeng Y, Tu W. Using Deep Learning in a Monocentric Study to Characterize Maternal Immune Environment for Predicting Pregnancy Outcomes in the Recurrent Reproductive Failure Patients. *Front. Immunol*. 2021;12:642167. doi: 10.3389/fimmu.2021.642167

35. Patent RUS № 2474822 / 10.02.2013. Byul. № 4. Malyshkina AI, Lipin MA, Fetisova IN, Bogatova IK, Djuzhev ZA, Polumiskova EV. Method for prediction of clinical outcome of extracorporeal fertilisation and embryo transfer. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2474822C1>. [Accessed 2023 April 18]. (In Russian).

36. Patent RUS № 2345715 / 2009. Byul. № 4. Yarygina TV, Bashmakova NV, Mazurov AD. A method for predicting the results of in vitro fertilization in patients with autoimmune diseases. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2345715C2>. [Accessed 2023 April 18]. (In Russian).

Ответственный за переписку: Матвеева Любовь Васильевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Российская Федерация, 430032, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26а. E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Матвеева Л.В. SPIN 6017–0118; ORCID 0000–0001–9342–3157

Фоминова Г.В. SPIN 6306–1864; ORCID 0009–0004–8757–7976

Громова Е.В. SPIN4828–4866; ORCID 0000–0001–9255–2571

Алямкина Е.А. SPIN 1026–4723; ORCID 0000–0003–3259–4088

Галыня А.С. SPIN 8441–8731; ORCID 0009–0001–6059–5689

Corresponding author: Matveeva Ljubov Vasiljevna — MD, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of immunology, Microbiology and Virology of the Medical Institute of National Research Mordovia State University, 430032, Ulyanov str., 26a, Saransk, Russian Federation. E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Matveeva L.V. ORCID 0000–0001–9342–3157

Fominova G.V. ORCID 0009–0004–8757–7976

Gromova E.V. ORCID 0000–0001–9255–2571

Alyamkina E.A. ORCID 0000–0003–3259–4088

Galynya A.S. ORCID 0009–0001–6059–5689