

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Арефьева А.С., Бабаян А.А., Калинина Е.А., Николаева М.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Многочисленные данные об иммуномодулирующем потенциале семенной плазмы (СП), полученные на животных, явились теоретическим обоснованием использования СП для повышения эффективности имплантации эмбриона у человека и стимулировали попытки введения СП в репродуктивный тракт женщины для повышения эффективности программы ЭКО. Однако, несмотря на многочисленные исследования, подтвердить положительное влияние СП на имплантацию у человека не удалось. Мы предполагаем, что благоприятное влияние семенной плазмы на наступление беременности у женщин, имевших контакт с СП своих половых партнеров во время цикла экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), может быть реализовано при сбалансированном содержании про- и противовоспалительных цитокинов в СП. Однако устоявшаяся парадигма благоприятного влияния СП на имплантацию эмбриона, сформированная на основании экспериментов на животных, не учитывает возможность патологических изменений СП у человека под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, неправильного образа жизни, психоэмоционального стресса у мужчин репродуктивного возраста, вступающих в программу ЭКО. Нельзя исключить, что неблагоприятные внешние воздействия могут приводить к дисбалансу цитокинов в СП и отрицательно сказываться на успехе программ ЭКО/ИКСИ.

Цель – определить, существует ли корреляция между содержанием цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-18, IFN γ , TNF α , TNF β и TGF- β 1 в СП и наступлением беременности у пациенток, контактировавших с семенной плазмой во время цикла ЭКО/ИКСИ.

Двадцать восемь пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, вступающие в протоколы ЭКО/ИКСИ, контактировали с СП при половых контактах в период, предшествующий дню забора яйцеклеток в протоколах ЭКО/ИКСИ, а также при интравагинальном введении СП сразу после трансвагинальной пункции. Количественное измерение цитокинов в СП, полученной в день забора яйцеклеток и используемой для дополнительного интравагинального введения в этот день, проводили с помощью технологии FlowCytomix™.

Концентрации IL-1, IL-18 и TNF β были значительно выше в СП половых партнеров небеременных пациенток ($p = 0,011$; $p = 0,030$ и $p = 0,008$ соответственно). Общее содержание IL-2, IL-6, IL-18 и TNF β в эякуляте также было достоверно выше у половых партнеров небеременных пациенток ($p = 0,020$; $p = 0,042$; $p = 0,030$ и $p = 0,004$ соответственно).

Адрес для переписки:

*Арефьева Алла Сергеевна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ
117997, Россия, Москва, ул. Акад. Опарина, 4.
Тел.: 8 (495) 438-11-83.
E-mail: a_arefeva@oparina4.ru*

Address for correspondence:

*Arefieva Alla S.
V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
117997, Russian Federation, Moscow, Acad. Oparin str., 4.
Phone: 7 (495) 438-11-83.
E-mail: a_arefeva@oparina4.ru*

Образец цитирования:

*А.С. Арефьева, А.А. Бабаян, Е.А. Калинина, М.А. Николаева «Цитокиновый профиль семенной плазмы и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 3. С. 391-398.
doi: 10.46235/1028-7221-1031-СРО
© Арефьева А.С. и соавт., 2021*

For citation:

*A.S. Arefieva, A.A. Babayan, E.A. Kalinina, M.A. Nikolaeva "Cytokine profile of seminal plasma and effectiveness of assisted reproductive technology programs", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 3, pp. 391-398.
doi: 10.46235/1028-7221-1031-СРО
DOI: 10.46235/1028-7221-1031-СРО*

Повышенные концентрации провоспалительных цитокинов в СП, а также их чрезмерное общее содержание в эякуляте, могут отрицательно сказаться на имплантации эмбриона и наступлении беременности. Полученные нами данные о повышении содержания провоспалительных цитокинов в СП пациентов в группе с отсутствием беременности могут свидетельствовать о возможных стресс-зависимых изменениях состава СП у значительной части пациентов.

Ключевые слова: семенная плазма, беременность, эффективность ВРТ, цитокины, интерлейкины

CYTOKINE PROFILE OF SEMINAL PLASMA AND EFFECTIVENESS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

Arefieva A.S., Babayan A.A., Kalinina E.A., Nikolaeva M.A.

V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Increasing evidence shows that seminal plasma is among the most important immunoregulatory factors in female reproductive function. We suggest that the favorable effect of the partner's seminal plasma (SP) upon pregnancy occurrence in women during the cycle of in vitro fertilization (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) may be provided by the balanced content of Th1/Th2-dependent seminal cytokines. Otherwise, in case of pathologic changes in SP composition, it may negatively affect the IVF efficiency. Our aim was to determine whether the levels of seminal IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-18, IFN γ , TNF α , TNF β and TGF- β 1 are associated with pregnancy establishment in female patients exposed to seminal plasma during IVF/ICSI cycle.

Twenty-eight female patients were exposed to seminal plasma via sexual intercourse before the day of oocyte retrieval, and also underwent intravaginal application of seminal plasma just after transvaginal puncture and oocyte retrieval. Quantitative measurement of seminal cytokines was performed by FlowCytomix™ technology. IL-1, IL-18 and TNF β concentrations were significantly higher in non-pregnant group ($p = 0.011$; $p = 0.030$ and $p = 0.008$, respectively). The contents of IL-2, IL-6, IL-18 and TNF β per ejaculate were also significantly higher in non-pregnant group ($p = 0.020$; $p = 0.042$; $p = 0.030$ and $p = 0.004$, respectively).

We conclude that elevated concentrations of proinflammatory cytokines in seminal plasma, as well as their total excessive content per ejaculate may have an adverse effect on implantation and pregnancy establishment.

Keywords: seminal plasma, pregnancy, IVF/ICSI outcome, cytokines, interleukins

Введение

Одним из наиболее эффективных подходов к лечению бесплодия считается экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Однако, несмотря на то, что в данном методе вспомогательных репродуктивных технологий отбираются эмбрионы самого высокого качества, эффективность ЭКО все еще остается недостаточной. Как правило, причиной неудачных исходов ЭКО являются потери на этапе имплантации эмбриона [3].

Стандартный протокол проведения процедуры исключает контакт с продуктом секреции мужских половых желез – семенной плазмой (СП) – в цикле ЭКО; в то же время исследования, проведенные на экспериментальных животных, с

очевидностью доказали ключевую роль СП в иммунной регуляции имплантации [11].

Неоднократно была продемонстрирована способность СП вызывать локальную воспалительную реакцию при попадании в женский репродуктивный тракт. Тот факт, что воспалительный статус эндометрия является необходимым фактором для успешной имплантации эмбриона, был подтвержден в исследованиях на животных и с участием человека. В СП содержится большое количество цитокинов и факторов роста [10], способных запускать процесс хемотаксиса лейкоцитов в матку [1]. Содержащийся в СП цитокин TGF- β 1 зачастую рассматривается как ключевой фактор, индуцирующий и контролирующий развитие посткоитального воспалитель-

ного процесса. Так, TGF- β вызывает продукцию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, активируя каскад миграции миелоидных клеток [14], а также регуляторных Т-клеток.

Таким образом, данные об иммуномодулирующем потенциале СП, полученные на животных, теоретически обосновывали возможность дополнительного введения СП в женский репродуктивный тракт для повышения эффективности имплантации у человека в программах ВРТ. Несмотря на это, не удалось подтвердить благоприятный эффект воздействия СП на имплантацию у человека не удалось. Мы предполагаем, что устоявшаяся парадигма благоприятного влияния СП на имплантацию эмбриона, сформированная на основании экспериментов на животных, не учитывает возможность патологических изменений СП у человека под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, неправильного образа жизни, психоэмоционального стресса у мужчин репродуктивного возраста, вступающих в программу ЭКО. В современной литературе отсутствуют какие-либо данные о влиянии неблагоприятных внешних воздействий на содержание цитокинов в СП человека.

Нельзя исключить, что введение в репродуктивный тракт женщины избыточного или недостаточного количества факторов СП может нарушить процессы имплантации эмбриона и препятствовать наступлению беременности. Поэтому **целью представленного исследования** явилось выявление зависимости между наступлением беременности у женщин в программах ВРТ и содержанием цитокинов в СП их половых партнеров.

Материалы и методы

Проведено исследование 28 образцов спермы/СП условно здоровых взрослых мужчин в возрасте до 41 года, являющихся половыми партнерами женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, вступающих в протоколы ЭКО/ИКСИ. Все пациенты соответствовали установленным критериям включения/невключения/исключения и имели регулярные половые контакты без контрацепции, которые прекращали за 3-5 дней до забора яйцеклеток. Пациентам проведены стандартные мероприятия в рамках протоколов ЭКО/ИКСИ. В день забора яйцеклеток было произведено интравагинальное введение СП, имитирующее воздействие СП на репродуктивные пути женщины в результате естественно-го полового акта.

Ретроспективно были сформированы 2 группы пациентов: супружеские пары с клинической

беременностью ($n = 13$) и супружеские пары с отсутствием беременности после применения техники ЭКО/ИКСИ ($n = 15$).

В день забора яйцеклеток эякулят собирали в специальный стерильный контейнер путем мастурбации. Производили оценку параметров спермограммы образцов полученной спермы. В качестве нормативных показателей использовали данные ВОЗ 2010 года (WHO 2010).

После этого сперму использовали для оплодотворения яйцеклеток и для получения СП с помощью центрифугирования. Часть полученной СП (0,5 мл) вводили интравагинально, а остальной объем СП аликвотировали и хранили при -80°C до момента исследования цитокинового профиля.

Содержание исследуемых цитокинов в СП выявляли при помощи систем Bender MedSystems FlowCytomix™ Human TGF-beta1 and IL-18 Simplex Kits (Австрия) и eBioscience Human Th1/Th2 11plex FlowCytomix™ Multiplex Ready-to-Use (RTU) Kit (США). Для выявления GF- β 1 и остальных цитокинов производили предварительное разведение образцов СП с использованием стандартных буферов, входящих в состав наборов, в соотношении 1:120 и 1:4 соответственно. Для количественной оценки содержания цитокинов использовали проточный цитометр BD Biosciences FACS Calibur (США) и прилагаемое программное обеспечение BD CellQuest™ Pro software version 5.2.1.

Статистический анализ результатов выполняли с помощью программы MedCalc 12.3.0. Достоверность отличий между показателями двух выборок пациентов оценивали при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы с минимальными и максимальными значениями переменных. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание цитокинов выявляли в СП половых партнеров 28 женщин. Ретроспективно были сформированы 2 группы пациентов: супружеские пары с клинической беременностью ($n = 13$) и супружеские пары с отсутствием беременности после применения техники ЭКО/ИКСИ ($n = 15$).

Клинико-anamnestические показатели, а также параметры фолликулогенеза не отличались у пациентов из двух групп (данные не приводятся). Концентрация, подвижность и число морфологически нормальных форм сперматозоидов у половых партнеров женщин из двух групп существенно не отличались (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА СТАНДАРТНЫХ ПАРАМЕТРОВ СПЕРМЫ

TABLE 1. STANDARD SEMEN PARAMETERS ANALYSIS

Показатель Semen parameters	Группа с наступившей беременностью Pregnant group (n = 13)	Группа с отсутствием беременности Non-pregnant group (n = 15)	Значение p p value
Объем эякулята, мл Volume, ml	2,7 (1,2-4,2)	3,2 (1,4-6,0)	0,198
Концентрация сперматозоидов ($\times 10^6$ /мл) Sperm concentration ($\times 10^6$ /mL)	59 (6-218)	76 (17-142)	0,326
Сперматозоиды с прогрессивным движением (%) Progressive motility (%)	51 (41-78)	44 (17-90)	0,163
Морфология (нормальные формы, %) Sperm morphology (normal forms, %)	6 (3-9)	5 (2-9)	0,465
Концентрация лейкоцитов ($\times 10^6$ /мл) Leukocyte ($\times 10^6$ /mL)	0,1-2,4 (0,7)	0,1-2,3 (0,9)	0,458

Примечание. Данные представлены как медианы с минимальными и максимальными значениями переменных; $p > 0,05$ по U-критерию Манна–Уитни.

Note. Data are presented as median (range); $p > 0.05$ for between-group difference from Mann–Whitney U-tests.

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЕ МУЖЧИН, ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ДЛЯ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ В ДЕНЬ ЗАБОРА ООЦИТОВ

TABLE 2. CONCENTRATIONS OF CYTOKINES IN MALE PARTNERS' SEMINAL PLASMA SAMPLES USED FOR INTRAVAGINAL APPLICATIONS AT THE DAY OF OVUM PICK-UP

Цитокины Cytokines	Группа с наступившей беременностью Pregnant group (n = 13)	Группа с отсутствием беременности Non-pregnant group (n = 15)	Значение p p value
IL-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/mL	178,0 (70,4-353,5)	275,1 (183,2-722,3)	0,011*
IL-2, пг/мл IL-2, pg/mL	329,7 (29,1-610,0)	335,7 (221,0-574,2)	0,240
IL-5, пг/мл IL-5, pg/mL	142,0 (47,8-307,8)	96,1 (35,4-834,5)	0,668
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	5,7 (0,0-35,9)	11,7 (0,0-82,9)	0,205
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	1645,6 (750,5-9826,8)	2830,1 (453,2-10458,6)	0,244
IL-12, пг/мл IL-12, pg/mL	21,6 (3,4-155,3)	37,0 (13,0-148,9)	0,182
IL-18, пг/мл IL-18, pg/mL	286,7 (181,4-555,6)	420,9 (188,7-602,3)	0,030*
IFN γ , пг/мл IFN γ , pg/mL	88,4 (35,3-522,8)	124,8 (59,5-428,9)	0,076
TNF α , пг/мл TNF α , pg/mL	77,5 (3,2-373,6)	105,4 (19,6-696,8)	0,218
TNF β , пг/мл TNF β , pg/mL	74,5 (10,0-135,9)	148,2 (40,7-272,0)	0,008*
TGF- β , нг/мл TGF- β , ng/mL	119,2 (74,1-167,0)	115,9 (70,4-211,6)	0,927

Примечание. Данные представлены как медианы с минимальными и максимальными значениями переменных; * $p < 0,05$ по U-критерию Манна–Уитни.

Note. Data are presented as median (range); * $p < 0.05$ for between-group difference from Mann–Whitney U-tests.

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЕ МУЖЧИН, ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ДЛЯ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ В ДЕНЬ ЗАБОРА ООЦИТОВ

TABLE 3. TOTAL CONTENTS OF CYTOKINES IN MALE PARTNERS' SEMINAL PLASMA SAMPLES USED FOR INTRAVAGINAL APPLICATIONS AT THE DAY OF OVUM PICK-UP

Цитокины Cytokines	Группа с наступившей беременностью Pregnant group (n = 13)	Группа с отсутствием беременности Non-pregnant group (n = 15)	Значение p p value
IL-1β, пг IL-1β, pg	546,6 (150,2-2817,4)	1019,1 (281,8-2528,1)	0,054
IL-2, пг IL-2, pg	599,0 (45,3-1408,7)	1127,0 (307,6-1862,5)	0,020*
IL-5, пг IL-5, pg	18869,5 (5377,9-40668,6)	21183,4 (8745,9-137365,4)	0,886
IL-6, пг IL-6, pg	22,5 (0,0-148,7)	42,4 (0,0-398,1)	0,042*
IL-8, пг IL-8, pg	3831,0 (1130,3-24566,9)	9689,6 (679,8-70000,0)	0,0761
IL-12, пг IL-12, pg	62,5 (9,2-590,0)	100,9 (44,6-521,1)	0,102
IL-18, пг IL-18, pg	777,2 (325,2-1879,3)	1489,7 (572,1-2595,6)	0,030*
IFNγ, пг IFNγ, pg	316,0 (61,6-1986,5)	449,2 (104,2-1501,1)	0,076
TNFα, пг TNFα, pg	190,3 (9,0-1347,2)	252,1 (100,2-2438,7)	0,420
TNFβ, пг TNFβ, pg	169,5 (26,9-429,3)	454,4 (167,8-952,1)	0,004*
TGF-β, пг TGF-β, ng	286,6 (181,5-634,4)	379,2 (161,2-705,2)	0,222

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

Данные о концентрациях цитокинов в СП мужчин представлены в таблице 2. Было установлено повышение уровня цитокинов IL-1β, IL-18 и TNFβ в СП в группе с отсутствием беременности по сравнению с основной группой (p = 0,011; p = 0,030 и p = 0,008 соответственно).

Кроме того, мы оценили содержание цитокинов во всем объеме эякулята половых партнеров, полученного в день забора яйцеклеток (табл. 3).

Общее содержание цитокинов IL-2, IL-6, IL-18 и TNFβ в эякуляте половых партнеров небеременных пациенток оказалось также существенно выше по сравнению с их содержанием в эякуляте половых партнеров беременных женщин (p = 0,020; p = 0,042; p = 0,030 и p = 0,004 соответственно). Кроме того, была замечена существенная тенденция к увеличению общего содержания IL-1β в эякуляте половых партнеров небеременных женщин (p = 0,054).

Не было выявлено существенных отличий в значениях концентраций и содержания IL-5, IL-8, IL-12p70, IFNγ, TNFα, TNFβ и TGF-β1 в общем объеме эякулята половых партнеров пациенток (табл. 2, 3). Концентрации цитокинов IL-4 и IL-10 в СП достоверно не определялись.

Итак, нам удалось обнаружить повышенные значения концентраций таких цитокинов, как IL-1β, IL-18 и TNFβ в СП половых партнеров женщин, не достигших беременности в протоколах ЭКО/ИКСИ. Кроме того, общее содержание цитокинов IL-2, IL-6, IL-18 и TNFβ в эякуляте половых партнеров небеременных пациенток оказалось также существенно выше по сравнению с их содержанием в эякуляте половых партнеров беременных женщин. Такие результаты позволяют сделать предположение о том, что регулярные половые контакты, имеющие место в пролиферативной фазе цикла ЭКО/ИКСИ, наравне с дополнительным введением СП в день

забора яйцеклеток, способны оказывать влияние на наступление беременности в протоколах ВРТ.

Известно, что провоспалительные цитокины IL-1 β и IL-18 являются ключевыми маркерами иммунного ответа в условиях острого стресса, продукция которых резко возрастает при стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатической нервной системы [13].

Психологический стресс является важным фактором, влияющим на репродуктивную функцию мужчин и женщин. Кроме того, длительное бесплодие, а также необходимость многочисленных обследований в условиях клиники, включающих инвазивные вмешательства, являются причиной психоэмоционального напряжения, испытываемого обоими партнерами, вступающими в программы ЭКО/ИКСИ. Повышение уровня стресс-зависимых компонентов СП, в том числе цитокинов, наравне с облегченной системой доставки составляющих СП в матку, может формировать особое микроокружение, негативно влияющее на имплантацию эмбриона у человека. Поэтому нам кажется обоснованным предположение о том, что контакт с СП пациентов с высоким уровнем стресса может, увеличивать вероятность неудач имплантации, влияя на состояние женского репродуктивного тракта.

Благодаря строгим критериям отбора пациентов для участия в исследовании можно достоверно исключить возможность повышения IL-1 β и IL-18 в СП в результате урогенитальных инфекций и/или патозооспермии. Поэтому полученные нами данные о повышении содержания IL-1 β и IL-18 в СП пациентов в группе с отсутствием беременности могут свидетельствовать о возможных стресс-зависимых изменениях состава СП у значительной части пациентов.

Поддержание оптимального цитокинового баланса в полости матки является crucialным для обеспечения рецептивности эндометрия и наступления беременности.

Так, точный контроль за содержанием цитокина IL-18 в фето-материнском пространстве необходим для обеспечения благоприятных для имплантации эмбриона условий [6]. Кроме того, IL-18 способен индуцировать выработку таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, IL-2 и IL-6, повышенное содержание которых в СП также было выявлено в представленном исследовании.

Цитокин IL-1 β способен ингибировать продукцию фактора NOXA10 в децидуальных клетках, также негативно влияя на рецептивность эндометрия и имплантацию эмбриона [12].

Избыточная экспрессия IL-2 в эндометрии вызывает повышение антитрофобластной киллерной активности в децидуальных лейкоцитах [4] провоцируя цитотоксический эффект активированных децидуальных NK-клеток. Кроме того, сверхэкспрессия IL-2 может привести к снижению ангиогенеза в эндометрии или к формированию неблагоприятной среды в матке, что негативно сказывается на процессе имплантации эмбриона [7].

Несмотря на благоприятное воздействие IL-6 на растущий трофобласт, избыточное содержание данного цитокина в период, предшествующий оплодотворению, может негативно влиять на фолликулярную среду и качество эмбриона [9].

Мало известно об изменениях в содержании TNF β в женском репродуктивном тракте при беременности. Однако имеющиеся на данный момент данные демонстрируют, что TNF β присутствует во внутриутробной среде в низких количествах [5]. Предполагается, что экспрессия данного цитокина специфически ингибируется на границе между матерью и плодом с целью поддержания иммунологической толерантности, необходимой для нормального развития эмбриона.

Таким образом, многочисленные данные свидетельствуют о важной роли цитокинов в регуляции имплантации, однако до сих пор зависимость содержания цитокинов в полости матки от их концентрации в СП половых партнеров не обсуждалась.

Являясь фактором, индуцирующим выработку IFN γ , IL-18 играет главную роль в стимуляции выработки данного цитокина Т-клетками и естественными киллерами [2]. В свою очередь, IFN γ ингибирует TGF- β сигналинг, блокируя проведение экзогенного сигнала от TGF- β в ядро [8]. При этом TGF- β 1 считается ключевым иммуномодуляторным фактором СП, обеспечивая развитие регулируемого асептического посткоитального воспаления, необходимого для имплантации эмбриона, а также стимулируя супрессорную активность регуляторных Т-клеток, способствуя развитию иммунологической толерантности к плоду. Мы не обнаружили существенной разницы в содержании TGF- β 1 в СП в группах пациентов с различными исходами программ ЭКО/ИКСИ, однако обнаруженные негативные корреляции между содержанием провоспалительных цитокинов в СП и наступлением беременности могут быть объяснены их ингибирующим действием на функционирование TGF- β .

Очевидно, что общепринятые представления о благоприятном воздействии СП на имплантацию эмбриона, сформированные на основе экспериментов, проводимых на содержащихся в

стандартных условиях животных, не учитывают возможное влияние таких внешних факторов, как несбалансированное питание, курение, алкоголь и стрессовые жизненные ситуации на состав СП человека. Вызывает удивление, что ни в одном из многочисленных зарубежных исследований, посвященных влиянию СП на имплантацию эмбриона, не изучалась зависимость наступления беременности от состава семенной плазмы.

Заключение

Выявленные нами закономерности могут быть использованы для дополнения клинических протоколов обследования пациентов, вступающих в программы ВРТ. Такое персонифицированное использование СП в программах ЭКО/ИКСИ может привести к существенному повышению эффективности лечения бесплодия.

Список литературы / References

1. Chen J.C., Johnson B.A., Erikson D.W., Piltonen T.T., Barragan F., Chu S., Kohgadai N., Irwin J.C., Greene W.C., Giudice L.C., Roan N.R. Seminal plasma induces global transcriptomic changes associated with cell migration, proliferation and viability in endometrial epithelial cells and stromal fibroblasts. *Hum. Reprod.*, 2014, Vol. 29, no. 6, pp. 1255-1270.
2. Dinarello C.A., Novick D., Kim S., Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 4, 289. doi: 10.3389/fimmu.2013.00289.
3. Edwards R.G. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reprod. Biomed. Online*, 2006, Vol. 13, no. 6, pp. 887-904.
4. King A., Wheeler R., Carter N.P., Francis D.P., Loke Y.W. The response of human decidual leukocytes to IL-2. *Cell. Immunol.*, 1992, Vol. 141, pp. 409-421.
5. Laham N., Dunné F.V., Abraham L.J., Farrugia W., Bendtzen K., Brennecke S.P., Rice G.E. Tumor necrosis factor-beta in human pregnancy and labor. *J. Reprod. Immunol.*, 1997, Vol. 33, no. 1, pp. 53-69.
6. Laskarin G., Strbo N., Crncic T.B., Juretic K., Bataille N.L., Chaouat G., Rukavina D. Physiological role of IL-15 and IL-18 at the maternal-fetal interface. *Chem. Immunol. Allergy*, 2005, Vol. 89, pp. 10-25.
7. Makkar G., Ng E.H.Y., Yeung W.S.B., Ho P.C. Excessive ovarian response is associated with increased expression of interleukin-2 in the periimplantation endometrium. *Fertil. Steril.*, 2009, Vol. 91, no. 4, pp. 1145-1151.
8. Massagué J. How cells read TGF-beta signals. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2000, Vol. 1, pp. 169-178.
9. Pellicer A., Albert C., Garrido N., Navarro J., Remohi J., Simon C. The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 2000, Vol. 55, pp. 109-119.
10. Politch J.A., Tucker L., Bowman F.P., Anderson D.J. Concentrations and significance of cytokines and other immunologic factors in semen of healthy fertile men. *Hum. Reprod.*, 2007, Vol. 22, pp. 2928-2935.
11. Robertson S.A. and Sharkey D.J. Seminal fluid and fertility in women. *Fertil. Steril.*, 2016, Vol. 106, no. 3, pp. 511-519.
12. Sarno J.L., Schatz F., Lockwood C.J., Huang S.T., Taylor H.S. Thrombin and interleukin-1beta regulate HOXA10 expression in human term decidual cells: implications for preterm labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, Vol. 91, no. 6, pp. 2366-2372.
13. Sugama S. and Conti B. Interleukin-18 and stress. *Brain Res. Rev.*, 2008, Vol. 58, no. 1, pp. 85-95.
14. Tremellen K.P., Seamark R.F., Robertson S.A. Seminal transforming growth factor beta1 stimulates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production and inflammatory cell recruitment in the murine uterus. *Biol. Reprod.*, 1998, Vol. 58, pp. 1217-1225.

Авторы:

Арефьева А.С. — научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Бабаян А.А. — к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Arefieva A.S., Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Babayan A.A., PhD (Medicine), Obstetrician-gynecologist, Department of Assisted Technologies in Treatment of Infertility, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Калинина Е.А. — д.м.н., врач — акушер-гинеколог, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Николаева М.А. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Kalinina E.A., PhD, MD (Medicine), Obstetrician-gynecologist, Head, Department of Assisted Technologies in Treatment of Infertility, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Nikolaeva M.A., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Поступила 22.06.2021
Принята к печати 20.07.2021

Received 22.06.2021
Accepted 20.07.2021