

©Коллектив авторов, 2017
УДК 618.177:618.145-007:615.37:618.177-089.888.11
DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-61-67

Применение иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО у пациенток с аденомиозом 1-2 степени

И.И. Куценко, В.А. Авакимян, Е.И. Кравцова, О.В. Томина

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Цель: оценить роль иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО для восстановления имплантационного потенциала эндометрия у пациенток с аденомиозом 1-2 степени. **Материалы и методы:** методом простой рандомизации пациентки были разделены на две группы: I группа (45 пациенток) — комплексная предгравидарная подготовка (ППП), включающая прием диеногеста в дозе 2 мг в сутки в течение 3 месяцев и внутривенное введение дезоксирибонуклеината в дозе 75 мг, II группа (43 пациентки) — ППП, включающая прием диеногеста в дозе 2 мг в сутки в течение 3 месяцев. Контрольную группу (III группа) составили 45 здоровых фертильных женщин. Исходно и в динамике определяли LIF, LIF-R, IL-6, IL-10 в цервикальной слизи методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** проведен сравнительный анализ предгравидарной подготовки к циклу ЭКО у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом 1-2 степеней и максимально сниженным на этом фоне имплантационным потенциалом эндометрия. Использовалось изолированное применение диеногеста и комплексная терапия (диеногест + дезоксирибонуклеинат натрия). При анализе показателей учитывалось влияние различных методов предгравидарной подготовки на локальный цитокиновый баланс (ИЛ, ИЛ10) и показатели, характеризующие имплантационный потенциал эндометрия (LIF и LIF-R). **Выводы:** комплексная предгравидарная подготовка обеспечивает полноценное восстановления имплантационного фактора эндометрия, что подтверждается увеличением частоты биохимической и клинической беременности.

Ключевые слова: бесплодие, ЭКО, аденомиоз, иммунокоррекция, диеногест, дезоксирибонуклеинат натрия.

Для цитирования: Куценко И.И., Авакимян В.А., Кравцова Е.И., Томина О.В. Применение иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО у пациенток с аденомиозом 1-2 степени. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):61-67. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-61-67

Контактное лицо: В.А. Авакимян, kes148@yandex.ru.

Application of immunocorrection in complex pregravidation preparation for IVF in patients with adenomyosis 1-2 degrees

I.I. Kucenko, V.A. Avakimyan, E.I. Kravcova, O.V. Tomina

Kuban State Medical university, Krasnodar, Russia

Purpose: to evaluate the role of immunocorrection in the complex pregravidation preparation for IVF for the restoration of the endometrial implantation potential in patients with grade 1-2 adenomyosis. **Materials and methods:** By simple randomization, the patients were divided into two groups: 1 group of 45 patients — complex pregravidation preparation. (PGP), including reception of dienogest at a dose of 2 mg per day for 3 months and intravenous administration of deoxyribonucleinate at a dose of 75 mg, group 2 — 43 patients — GWP, including reception of dienogest at a dose of 2 mg per day for 3 months. The control group (group 3) consisted of 45 healthy fertile women. Initially, and in dynamics, LIF, LIF-R, IL-6, IL-10 in cervical mucus were determined by the method of enzyme immunoassay. **Results:** A comparative analysis of pre-gravidation preparation for the IVF cycle in patients with infertility associated with adenomyosis of 1-2 degrees and the implantation potential of the endometrium as much as possible reduced against this background. Isolated use of dienogest and complex therapy (dienogest + deoxyribonucleate sodium) was used. The analysis of the indicators took into account the influence of various methods of pregravidation preparation on the local cytokine balance (IL, IL10) and indicators characterizing the implantation potential of the endometrium (LIF and LIF-R). **Conclusion:** complex pregravidation preparation provides a full recovery of the implantation factor of the endometrium, which is confirmed by an increase in the frequency of biochemical and clinical pregnancy.

Keywords: infertility, IVF, adenomyosis, immunocorrection, dienogest, sodium deoxyribonucleate.

For citation: Kucenko I. I., Avakimyan V.A., Kravcova E. I., Tomina O.V. Application of immunocorrection in complex pregravidation preparation for IVF in patients with adenomyosis 1-2 degrees. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):61-67. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-61-67

Corresponding author: V.A. Avakimyan, kes148@yandex.ru.

Введение

В настоящее время методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в каждом шестом случае являются единственным решением проблемы бесплодия. В России, по данным отчета РАРЧ, за 2015 г. произошло 23374 родов после использования методик ВРТ. Ежегодно отмечается рост использования методов ВРТ [1], однако, несмотря на совершенствование протоколов ЭКО, модернизацию технических и лабораторных методов, применяемых при проведении этих программ, частота наступления беременности остается в пределах от 24,1% до 48,1% (46,4% в расчете на перенос эмбрионов за 2015 г. [2]. ВРТ расширили возможность лечения бесплодия, ассоциированного с аденомиозом, однако частота наступления беременности у данных пациентов составляет 23,6% от числа переносов, что существенно ниже средних показателей [3]. Ранее было выявлено, что одним из ключевых факторов неудачных попыток ЭКО при аденомиозе является наличие дефектов имплантационного фактора эндометрия, выражающегося в цитокиновом дисбалансе с приростом пула провоспалительных цитокинов [4,5,6]. При этом гиперпродукция провоспалительных цитокинов, наблюдающаяся на локальном уровне, подавляет продукцию LIF клетками эндометрия, снижая восприимчивость матки к имплантации бластоцисты [7,8]. Предгравидарная подготовка эндометрия диеногестом к программе ЭКО нивелирует дефекты цитокиновой регуляции и обосновывает целесообразность его использования у пациенток с аденомиозом. Однако иммуномодулирующих эффектов диеногеста не всегда достаточно для коррекции выраженных изменений в цитокиновом балансе, которые наблюдаются у части женщин с аденомиозом 1-2 степени. Поэтому при их наличии в комплекс предгравидарной подготовки к циклу ЭКО включена дополнительная направленная иммуномодулирующая терапия. В качестве иммуномодулятора нами был выбран дезоксирибонуклеинат натрия (75 мг/5мл) в связи с его иммуномодулирующим влиянием на клеточное и гуморальное звенья иммунной системы [9]. Препарат разрешен к применению при эндометриозе и возможен к назначению в период беременности, после оценки ожидаемой пользы для матери и потенциального риска для плода [10].

Цель исследования — оценить роль иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО для восстановления имплантационного потенциала эндометрия у пациенток с аденомиозом 1-2 степени.

Материалы и методы

Сформирована основная проспективная группа исследования, включающая 88 пациенток с бесплодием и аденомиозом 1-2 степени с выраженным цитокиновым дисбалансом и максимально сниженным на этом фоне имплантационным потенциалом эндометрия.

Методом простой рандомизации пациентки были разделены на две группы: I группа (45 пациенток) — комплексная предгравидарная подготовка (ППП), включающая прием диеногеста в дозе 2 мг в сутки в течение 3 месяцев и внутривенное введение дезоксирибонуклеината в дозе

75 мг (5 мл 1.5% раствора) с интервалом введения 48 часов, 5 инъекций на курс, во второй фазе цикла предшествующего фертильному с ЛГ+3; II группа (43 пациентки) — ППП, включающая прием диеногеста в дозе 2 мг в сутки в течение 3 месяцев. Контрольную группу (III группа) составили 45 здоровых фертильных женщин, имеющих в анамнезе благополучную беременность и роды здоровым плодом и в данный момент наблюдавшихся по программе суррогатного материнства. У всех пациенток для поддержки лютеиновой фазы использовали микронизированный прогестерон в дозе 200 мг интравагинально с ХЧГ+5 до получения положительных результатов и далее с целью поддержки беременности.

Для индукции суперовуляции использовался короткий протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании. Исходно и в динамике определяли LIF, LIF-R, IL-6, IL-10 в цервикальной слизи методом иммуноферментного анализа (ASCENT, Финляндия) с использованием соответствующей панели моноклональных антител (ЗАО ВЕКТОР-БЕСТ, Ростов-на-Дону) в дни менструального цикла, определенные по мочевому тесту на овуляцию и подтверждением овуляции по УЗИ (ЛГ+3, ЛГ+7). Рассчитывался провоспалительный индекс (ПВИ), баланс цитокинов как отношение IL6/IL10. Подсчет количества полученных ооцитов и оценка их качества проводились по общепринятой шкале. Пациентки с неудовлетворительным качеством эмбрионов были исключены из данного исследования. Диагностика беременности осуществлялась путем проведения исследования уровня ХГЧ в крови через 12-14 дней от момента переноса эмбрионов (биохимическая беременность) и ультразвуковым подтверждением маточной беременности на 21-23 день после переноса эмбрионов. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью методик, принятых в медицинской статистике. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю (M) и ошибку средней арифметической (m). Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по критерию Манна-Уитни, критерию χ^2 . Разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная оценка динамики изменения концентрации LIF в ЦС в зависимости от используемой схемы ППП выявила статистически высоко значимые различия показателя в клинических группах. Так, уровень LIF на ЛГ+3 у пациенток I группы увеличился до $9,8 \pm 2,1$ пг/мл, на ЛГ+7 до $34,1 \pm 8,5$ пг/мл, что на высоком уровне статистической значимости отличалось от исходных параметров естественного цикла ($p < 0,005$) и практически соответствовало показателям группы контроля ($10,5 \pm 2,2$ пг/мл — ЛГ+3; $34,3 \pm 8,5$ пг/мл — ЛГ+7). Во II группе также обнаружен статистически значимый от исходного прирост уровня LIF как на третий, так и на седьмой день после пика ЛГ ($p < 0,005$), но прирост показателя был достоверно ниже, чем у пациенток 3 группы, ($p < 0,05$). (табл. 1)

При анализе уровня LIF-R в цервикальной слизи на фоне предгравидарной подготовки деринатом и диеногестом (I группа) выявлено достоверно значимо увеличение

Таблица/Table 1.

**Концентрации LIF и LIF-R в ЦС с аденомиозом и бесплодием в зависимости от вида
предгравидарной подготовки**
*Concentrations of LIF and LIF-R in the CS with adenomyosis and infertility, depending on the type
of pregravidational preparation*

Параметры, пг/мл <i>Options</i>			I группа, n=45 <i>I group, n=45</i>		II группа, n=43 <i>II group, n=43</i>		III группа (контроль), n=45 <i>III group (Control), n=45</i>	
			ЛГ+3 LG+3	ЛГ+7 LG+7	ЛГ+3 LG+3	ЛГ+7 LG+7	ЛГ+3 LG+3	ЛГ+7 LG+7
LIF	исходно <i>initially</i>	M	3,6*	11,7*	3,4*	12,6*	10,5	34,3
		q	0,8	3,5	0,8	3,7	2,2	8,5
	после ПГП <i>after PGP</i>	M	9,8■	34,1	7,2*	21,7	10,5	34,3
		q	2,1	8,5	2,5	5,2	2,2	8,5
	Эко <i>IVF</i>	M	9,2■	33,2	6,9*	19,5*	10,5	34,1
		q	2,0	7,1	2,5	5,8	2,3	8,3
LIF-R	Исходно <i>Initially</i>	M	63,0*	116,0*	63,0*	116,0*	103,6	223,7
		q	5,3	22,9	4,6	20,3	12,4	15,7
	После ПГП <i>After PGP</i>	M	104,6■	223,7	90,2*	137,3*	103,6	223,7
		q	12,0	15,9	11,2	13,8	12,4	15,7
	Эко <i>IVF</i>	M	108,2■	223,7	89,3*	134,2*	103,2	221,3
		q	11,9	17,1	12,0	15,0	12,4	15,6

где символ «*» соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей группы контроля;

где символ «■» соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в V группе.

экспрессии LIF-R по сравнению с исходным на 3й и 7й дни после пика ЛГ у пациентов I и II группы ($p<0,005$). Однако прирост показателей у пациентов I группы был достоверно значимо выше, чем у пациентов II группы ($p<0,05$), и после проведенной ПГП уровень экспрессии LIF-R в I группе достиг показателей группы контроля (табл. 2).

При анализе динамики показателей экспрессии IL6 в цервикальной слизи на фоне проведения ПГП выявлено, что несмотря на достоверно значимое снижение в обеих группах (ЛГ+3 и ЛГ+7), наиболее значимо, практически приближаясь к уровню контроля IL6 снижается на фоне направленной иммунотерапии (I группа), и среднее значение его уровня максимально приближается к параметрам группы контроля ($192,8\pm13,1$ пг/мл и $133,7\pm11,5$ пг/мл — I группа, $154,6\pm15,6$ пг/мл и $132,9\pm11,62$ пг/мл — контроль), ($p<0,005$). Во II группе уровень IL6 также достоверно снижается, но при этом не достигает группы контроля ($310,2\pm30,0$ и $299,3\pm40,9$ пг/мл — II группа; $154,6\pm15,6$ пг/мл и $132,9\pm11,62$ пг/мл — контроль), ($p<0,005$). При этом и в I, и во II группах наблюдается достоверное увеличение уровня IL10 с максимальным приростом показателя у пациенток I группы на фоне иммунотерапии, ($p<0,005$).

При этом на фоне ПГП с деринатом и диеногестом соотношение интерлейкинов, изменяясь за счет более выраженного статистически значимого снижения экспрессии цитокинов провоспалительного звена, максимально наблюдается в I группе, что наиболее наглядно демонстрирует ПВИ ЛГ+7 (I группа — $90,9\pm38,8$ исходно, $14,1\pm4,1$ после ПГ; II группа — $90,9\pm38,8$ исходно, $49,1\pm9,6$ после ПГП против $14,4\pm3,8$ в контроле ($p<0,005$), (табл. 3).

При анализе результативности ЭКО и исходов гестации выявлено, что частота наступления биохимической и клинической беременности в I группе (51,1% и 42,2% соответственно) практически сравнялась с группой контроля (55,5% и 44,4% соответственно), тогда как во II группе данный показатель хоть и соответствовал среднестатистическим показателям, но был достоверно ниже (34,8% и 30,2% соответственно), по сравнению с I группой и группой контроля, $p<0,01$. Такая же тенденция прослеживалась при анализе частоты живорождения (рис.1).

Обсуждение

Известно, что дезоксирибонуклеинат натрия проникает в клетки путем пиноцитоза с последующим про-

Таблица/ Table 2.

**Уровень экспрессии цитокинов в цервикальной слизи у пациенток с бесплодием и аденомиозом
 в зависимости от вида проведенной предгравидарной подготовки**
*Level of expression of cytokines in cervical mucus in patients with infertility and adenomyosis, depending on
 the type of pregravidational preparation*

Параметры, пг/мл Options			1 группа, n=45 I group, n=45		2 группа, n=43 II group, n=43		3 группа (контроль), n=45 III group (Control), n=45	
			ЛГ+3 LG+3	ЛГ+7 LG+7	ЛГ+3 LG+3	ЛГ+3 LG+3	ЛГ+7 LG+7	ЛГ+3 LG+3
ИЛ6 IL6	Исходно Initially	M	454,5	554,3	454,5	554,3	154,6	132,9
		q	34,3	78,4	34,9	79,0	13,4	11,6
	После ПГП After PGP	M	192,2	134,6	310,2	299,3	154,6	132,9
		q	15,6	11,2	30,0	40,9	13,4	11,6
	Эко IVF	M	193,8	133,7	315,2	301,6	154,6	132,9
		q	13,1	11,5	28,5	41,1	13,0	11,5
ИЛ10 IL 10	Исходно Initially	M	7,3	6,1	7,3	6,1	10,2	9,4
		q	0,9	1,4	0,9	1,4	2,5	1,7
	После ПГП After PGP	M	11,8	9,6	9,6	9,6	10,2	9,4
		q	3,1	2,0	1,5	1,7	2,5	1,7
	Эко IVF	M	11,4	9,4	9,2	9,8	10,2	9,3
		q	2,7	1,9	1,5	1,7	2,5	1,6
ПВИ PVI	Исходно Initially	M	62,2*	90,9*	62,2*	90,9*	15,1	14,4
		q	15,2	38,8	15,1	40,0	3,8	3,8
	После ПГП After PGP	M	16,2*	14,1*	32,2*■	49,1*■	15,1	14,4
		q	2,4	4,1	9,9	9,6	3,8	3,8
	Эко IVF	M	15,8*	14,2*	32,7*■	48,5*■	15,2	13,6
		q	1,8	2,1	9,8	9,7	3,8	2,4

где символ «*» соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в группе контроля.

где символ «■» соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в I группе.

цессингом до нуклеотидов, которые после выделения во внеклеточную среду связываются с пуренергическими P2 рецепторами, экспрессирующимися практически на всех клетках организма [11]. В настоящее время нуклеотиды, не принимая во внимание их классические характеристики, рассматриваются как семейство сигнальных молекул, что и обеспечивает регулирующее влияние дезоксирибонуклеината на все звенья иммунной системы, в том числе обуславливая противовоспалительную эффективность данного иммуномодулятора. Сочетание с диеногестом, гормонопосредованные иммуномодулирующие свойства которого уже в достаточной мере изучены, позволяет вза-

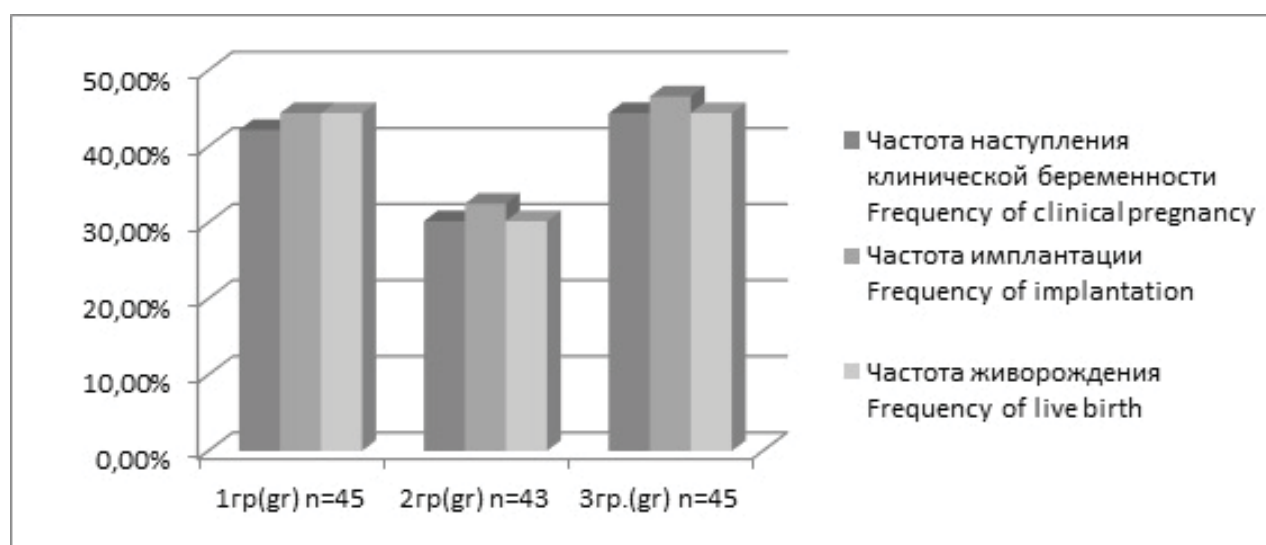
имопотенцировать и усиливать влияние на имеющийся у пациенток с аденомиозом и бесплодием цитокинозависимый сниженный имплантационный потенциал эндометрия.

В результате, комплексной ПГП (дезоксирибонуклеат натрия в сочетании с диеногестом) у пациенток с аденомиозом 1-2 степени достоверно снижается уровень ИЛ-6 относительно исходных крайне высоких значений и в отличие от изолированной ПГП диеногестом, при этом показатели ИЛ-6 достоверно значимо приближаются к значениям группы контроля, ($p < 0,005$). За счет более выраженного статистически значимого снижения экспрессии цитокинов провоспалительного звена нормализует-

Таблица/ Table 3.

Характеристики результативности ЭКО и исходов гестации у пациенток с аденомиозом 1-2 степени
Performance characteristics of IVF and gestation outcomes in patients with adenomyosis of 1-2 degrees

Параметр Options	I группа, n=45 I group, n=45		2 группа, n=43 II group, n=43		3 группа (контроль), n=45 III group (control), n=45	
	(Б+) n=19	(Б-) n=26	(Б+) n=13	(Б-) n=30	(Б+) n=20	(Б-) n=25
Среднее число полученных на пациентку эмбрионов <i>Average number of received embryos per patient</i>	6,3	6,5	6,7	6,3	6,1	6,2
Процент оплодотворения <i>Percentage of Fertilization</i>	74,5%	73,7%	72,6	74,5	75,7	74,1
Количество перенесенных в полость матки эмбрионов <i>Number of transferred embryos in the uterine cavity</i>	2	2	2	2	2	2
Частота наступления биохимической беременности <i>Frequency of occurrence of biochemical pregnancy</i>	23/51,1%		15/34,8%		25/55,5%	
Частота наступления клинической беременности <i>Frequency of clinical pregnancy</i>	19/42,2%		13/30,2%		20/44,4%	
Частота имплантации <i>Frequency of implantation</i>	20/44,4%		14 / 32,5%		21/46,6%	
Частота живорождения <i>Frequency of live birth</i>	20/44,4%		13/30,2%		20/44,4%	

**Рисунок 1.**
Picture 1.

ся противовоспалительный индекс, что свидетельствует о восстановлении локального цитокинового баланса. На этом фоне достоверно значимо, достигая значений группы контроля, увеличивается уровень маркеров рецептивности эндометрия LIF, LIF-R ($p < 0,005$).

Вывод

Таким образом, комплексная предгравидарная подготовка (дезоксирибонуклеат натрия в сочетании с диеногестом) у пациенток с бесплодием, ассоциированным

с аденомиозом 1-2 степени обеспечивает полноценное восстановления местного цитокинового баланса и параметров, характеризующих имплантационный фактор эндометрия. Эффективность комплексной предгравидарной подготовки подтверждается увеличением частоты биохимической и клинической беременности, а также улучшает исход гестационного процесса.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine, Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. // *Fertil. Steril.* – 2014. – V.101(4). – P. 927-935. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012
2. Отчет за 2015 год Регистрa BPT Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ).
3. Краснополяская К.В., Горская ОС, Кабанова Д.И., Крстич Е.В. Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности. // *Акушерство и гинекология.* – 2011. – №2. – С. 21-23.
4. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Авакимян В.А., Данилова Н.Р., Колесникова Е.В. Взаимосвязь цитокинового профиля фолликулярной жидкости и гормонального статуса у пациенток с аденомиозом при неудачных попытках ЭКО. // Тематический выпуск, приуроченный к I-му калининградскому научному иммунологическому форуму (27 - 30 июня 2016 г.), объединяющему XIII конференцию иммунологов Урала, симпозиум по первичным иммунодефицитам «J PROJECT». – 2016. – Том 10 (19), Номер 2 (1).
5. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. // *Human Reproduction.* – 2012. – Vol. 27. № 12. – P. 3432-3439. doi: 10.1093/humrep/des332
6. Радзинский В.Е., Сорокина А.В., Жилина Н.В., Морозов С.Г. Иммунологические детерминанты аденомиоза с позиции доказательной медицины // *Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология».* – 2010. – № 6. – С. 268-273.
7. Сеидова Л. А., Перминова С. Г., Демура Т. А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала // *Акушерство и гинекология: Научно-практический журнал.* – 2015. – № 5. – С. 74.
8. Морозов С.Г., Сорокина А.В., Жилина Н.В. Роль факторов роста и цитокинов в патогенезе аденомиоза // *Акушерство и гинекология.* – 2010. – № 2. – С. 15-17.
9. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. *Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых.* – М.: Научная книга, 2007.
10. Регистр лекарственных средств России // Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. – М.: 2017.
11. Гумен А.В., Козинец И.А., Шанин С.Н., Малинин В.В., Рыбакина Е.Г. Продукция лимфоцитактивирующих факторов макрофагами мышей при старении и действии коротких пептидов. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2006. – N 9. – С.333-336

REFERENCES

1. MThe Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine, Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. *Fertil. Steril.* 2014;101(4):927-935. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012
2. The report for 2015 of the Register of ART of the Russian Association of Human Reproduction (RAHR). (In Russ.)
3. Krasnopol'skaya KV, Gorskaya OS, Kabanova DI, Krstich EV. The role of gestagens in the treatment of infertility and miscarriage of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology: Scientific and Practical Journal.* 2011;(2):21-23. (In Russ.)
4. Kravtsova EI, Kutsenko II, Avakimyan VA, Danilova NR, Kolesnikova YeV. The relationship between the cytokine profile of the follicular fluid and the hormonal status in patients with adenomyosis in failed IVF attempts. Thematic issue, dated to the 1st Kaliningrad Scientific Immunological Forum (27 - 30 June 2016), which unites the XIII conference of immunologists of the Urals, symposium on primary immunodeficiency "J PROJECT". 2016;10(2). (in Russ.)
5. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Human Reproduction.* 2012;27(12):3432-3439. doi: 10.1093/humrep/des332
6. Radzinsky VY, Sorokina AV, Zhilina NV, Morozov SG. Immunological determinants of adenomyosis from the position of evidence-based medicine. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Ser. "Medicine. Obstetrics and gynecology".* 2010;6:268-273. (in Russ.)
7. Seidova LA, Perminova SG, Demura TA Research of markers of endometrial receptivity in cervical mucus as a non-invasive method for assessing implantation potential. *Obstetrics and Gynecology: Scientific and Practical Journal.* 2015;(5):74. (in Russ.)
8. Morozov SG, Sorokina AV, Zhilina N.V. The role of growth factors and cytokines in the pathogenesis of adenomyosis. *Obstetrics and gynecology.* – 2010;2:15-17. (in Russ.)
9. Kaplina EN, Weinberg Yu.P. *Derinat is a natural immunomodulator for children and adults.* Moscow: The scientific book, 2007. (in Russ.)
10. Register of medicines in Russia. In: Encyclopedia of medicines and pharmacy products. M; 2017. (in Russ.)
11. Gumen AV, Kozinets IA, Shanin SN, Malinin VV, Rybakina Ye.G. Production of lymphocyte-activating factors by macrophages of mice with aging and action of short peptides. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;9:333-336. (in Russ.)

Информация об авторе

Ирина Игоревна Куценко — д.м.н., проф., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

Авакимян Вероника Артемовна — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. E-mail: kes148@yandex.ru.

Е.И. Кравцова — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. E-mail: luzum69@mail.ru.

Томина Оксана Владимировна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. E-mail: tominaoksana@mail.ru.

Information about the author

I. I. Kucenko — Kuban state medical university, Krasnodar, Russia.

V.A. Avakimyan — Kuban state medical university, Krasnodar, Russia. E-mail: kes148@yandex.ru

E.I. Kravcova — Kuban state medical university, Krasnodar, Russia. E-mail: luzum69@mail.ru

O.V. Tomina — Kuban state medical university, Krasnodar, Russia. E-mail: tominaoksana@mail.ru

Поступила/Received: 12.11.2017

Принята к публикации/Approved for publication: 13.12.2017