

УДК: 612.017

Ю.С. Чехова, Э.А. Кашуба, С.В. Соловьёва, М.В. Антонова  
**ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У ЖЕНЩИН  
С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ВОЗНИКШЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ  
И ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

ГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России,  
г. Тюмень, Российская Федерация

*Yu.S. Chekhova, E.A. Kashuba, S.V. Solov'yova, M.V. Antonova*  
**IMMUNOPHYSIOLOGICAL PARALLELS IN WOMEN WITH  
PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND IN VITRO FERTILIZATION**

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Резюме.** Оценка отдельных показателей системы не может в полной мере отразить её функциональное состояние, поэтому целесообразно применять системные характеристики, такие как связанность компонентов и их динамику. **Цель исследования:** выявить иммунофизиологические корреляты у пациенток с физиологически возникшей беременностью и при экстракорпоральном оплодотворении. **Материалы и методы.** Объект исследования: клинически здоровые женщины до наступления беременности и в первом триместре (I-я группа), пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе планирования и после эффективной процедуры ЭКО (II-я группа), женщины с неудачной попыткой ЭКО (III-я группа). Вычислялись корреляционные матрицы для физиологических индексов и иммунологических показателей, сравнивались коэффициенты корреляции для каждой пары признаков, изучались интегральные характеристики корреляционных матриц. **Результаты.** Пациентки с физиологически возникшей беременностью отличались спокойным состоянием системы в прегравидарном периоде и умеренной активацией после зачатия. Пациентки II группы также не имели признаков активации системы на этапе подготовки к ЭКО, однако динамика показателей выявила более выраженное напряжение после наступления беременности. В III группе сравнения зафиксировано значительное повышение связанности компонентов в системе до процедуры ЭКО и нарастание показателей после окончания программы, что могло явиться одним из факторов неблагоприятного исхода. Значимые взаимосвязи между физиологическими и иммунологическими показателями, отражали динамику и характер изменений в зависимости от периода обследования и способа наступления беременности, а также от результата ЭКО. Преобладание количества корреляционных связей и смена их полярности у пациенток с неэффективной программой ЭКО свидетельствовали о значительном иммунологическом дисбалансе на фоне срыва адаптации и выраженных парасимпатических влияний.

**Abstract.** Evaluation of individual indicators of the system cannot fully reflect its functional state. In this regard, it is advisable to apply system characteristics, such as the connectedness of components and their dynamics. **Aim:** to identify immunophysiological correlates in patients with a physiologically induced pregnancy and in vitro fertilization. **Materials and methods.** Object of study: clinically healthy women before pregnancy and in the first trimester (I group), patients with tubal-peritoneal infertility at the planning stage and after an effective in vitro fertilization (IVF) procedure (II group), women with an unsuccessful IVF attempt (III Group). Correlation matrices for physiological indices and immunological parameters were calculated. The correlation coefficients for each pair of features were compared. The integral characteristics of correlation matrices were studied. **Results.** Patients with a physiologically induced pregnancy were distinguished by a calm state of the system in the pregravid period and moderate activation after conception. Group II patients also had no signs of system activation at the stage of preparation for IVF. However, the dynamics of the indicators revealed a more pronounced tension after pregnancy. Group III recorded a significant increase in the connectedness of components in the system before the IVF procedure and an increase in indicators after the end of the program, which could be one of the factors of an unfavorable outcome. Significant relationships between physiological and immunological parameters reflected the dynamics and nature of changes depending on the period of examination and the method of pregnancy, as well as on the result of IVF. The predominance of the number of correlation bonds and a change in their polarity in patients with an ineffective IVF program indicated a pronounced immunological imbalance against the background of a failure of adaptation and pronounced parasympathetic influences.

**Ключевые слова:** беременность, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, иммунологический статус, физиологические индексы, корреляции

**Keywords:** pregnancy, infertility, in vitro fertilization, immunological status, physiological indices, correlations

Конфликт интересов отсутствует.  
Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Чехова Юлия Сергеевна  
doktor-ch@bk.ru

Дата поступления 25.11.2019 г.

Образец цитирования:

Чехова Ю.С., Кашуба Э.А., Соловьёва С.В., Антонова М.В. Иммунофизиологические параллели у женщин с физиологически возникшей беременностью и при экстракорпоральном оплодотворении. Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, №4, с. 402–409, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-4-402-409

There is no conflict of interest

Contact details of the corresponding author:

Julia S. Chehova

doktor-ch@bk.ru

Received 25.11.2019

For citation:

Chekhova Yu.S., Kashuba E.A., Solov'yova S.V., Antonova M.V. Immunophysiological Parallels in Women with Physiological Pregnancy and In Vitro Fertilization. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 4, pp. 402–409. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-4-402-409 (In Russ)

## Введение

Известно, что организм беременной женщины является одной из самых сложных биологических систем, возникших на Земле в процессе эволюции (А. Хорст, 1967). Поддержание гравидарного гомеостаза осуществляется благодаря функциональной перестройке и слаженной работе её компонентов, а также напряжению приспособительных механизмов, адаптации, направленной на достижение главного результата — рождение здорового ребёнка [1, 2]. Оценка отдельных показателей не может в полной мере отразить функциональное состояние, поэтому целесообразно применять системные характеристики, такие как связанность компонентов и их динамику [3]. В связи с этим были изучены корреляционные связи у женщин исследуемых групп в прегравидарном периоде и после наступления беременности и процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

**Цель исследования:** выявить иммунофизиологические корреляты у пациенток с физиологически возникшей беременностью и при экстракорпоральном оплодотворении.

## Материалы и методы

Объект исследования: клинически здоровые женщины до наступления беременности и в первом триместре (I-я группа), пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе планирования и после эффективной процедуры ЭКО (II-я группа), женщины с неудачной попыткой ЭКО (III-я группа). На первом этапе исследования изучено функциональное состояние ССС беременных с расчетом адаптационного потенциала (АП) по Р. М. Баевскому; дана оценка регуляции вегетативной нервной системы, путём вычисления индекса Кердо (ИК); определено состояние регуляторных систем с помощью индекса стресса (по Л.Х. Гаркави с соавт.) [4, 5, 6, 7]. Второй этап исследования за-

## Introduction

It's known that the body of a pregnant woman is one of the most complicated biological system that arose on the Earth in the process of evolution (A. Horst, 1967). Maintaining gravidar homeostasis is carried out thanks to the functional restructuring and coordinated work of its components, as well as the tension of adaptive mechanisms, adaptation aimed at achieving the main result — the birth of a healthy child [1, 2]. Evaluation of individual indicators can't fully reflect the functional state. Therefore it is advisable to apply system characteristics, such as the connectedness of components and their dynamics [3]. In this regard, we studied the correlations in women in the pregravid period and after pregnancy and the IVF procedure.

**Aim of the study:** to identify immunophysiological correlates in patients with a physiologically induced pregnancy and in vitro fertilization.

## Materials and methods

Object of study: clinically healthy women before pregnancy and in the first trimester (I group), patients with tubal-peritoneal infertility at the planning stage and after an effective IVF procedure (II group), women with an unsuccessful IVF attempt (III Group). At the first stage of the study we studied the functional state of CVS in pregnant women. We performed the calculation of adaptive potential (AP) according to R. M. Baevsky. We evaluated the regulation of the autonomic nervous system by calculating the Kerdo Index (KVI). The state of regulatory systems was determined using the stress index (according to L.Kh. Garkavi et al.) [4, 5, 6, 7]. The second stage of the study was an immunological survey. We carried out immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes (Lf) using an expanded panel of monoclonal antibodies (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20), determined the concentrations of antibodies of class A, M, G by radial diffusion in gel according to Mancini,

ключался в углубленном иммунологическом обследовании, включающим в себя иммунофенотипирование лимфоцитов (Лф) периферической крови с помощью расширенной панели моноклональных антител (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20), определение концентрации антител класса А, М, G методом радиальной диффузии в геле по Манчини, изучении концентрации цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ “Microsoft Office” и “Statistica10”, методами параметрической и непараметрической статистики.

На третьем этапе вычислялись корреляционные матрицы для физиологических индексов и иммунологических показателей, сравнивались коэффициенты корреляции Спирмана для каждой пары признаков, изучались интегральные характеристики корреляционных матриц. Всего изучено 465 пар. Рассчитывались процент достоверных связей (ПДС), коэффициент тесноты связей (КТС), средняя интенсивность связей (СИС). Сильными связями считались  $\geq 0,6$ , в которых параметры были статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) взаимосвязаны.

### Результаты

Первый этап исследования показал, что изменения в организме женщины, вызванные беременностью, — это результат приспособления, адаптации организма к ожидающим его задачам. У пациенток с физиологической беременностью отмечается напряжение адаптационных реакций при влиянии на сердечно-сосудистую систему симпатического отдела вегетативной нервной системы, тогда как у беременных с ЭКО истощается приспособительная активность СО ВНС, что приводит к значительному напряжению и даже срыву адаптации на фоне преобладающего влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Иммунологическое обследование выявило, что исходный иммунный статус у женщин основной группы не имел патологических отклонений, а произошедшие после зачатия иммунологические перестройки были направлены на обеспечение физиологического течения беременности. Выявленные сдвиги в работе иммунной системы у женщин с бесплодием, в зависимости от исходов вспомогательных репродуктивных технологий, носили разнонаправленный характер и могли служить фактором превентивного прогноза с целью обеспечения более дифференцированного подхода на этапе подготовки и во время проведения ЭКО.

Анализ интегральных показателей корреляционных матриц в исследуемых группах выявил отличия в зависимости от периода обследования (до и после зачатия и процедуры ЭКО), а также способа наступления беременности (табл. 1).

studied the concentration of cytokines (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ). Statistical processing of the obtained data was carried out using the software package “Microsoft Office” and “Statistica 10.0”, using methods of parametric and non-parametric statistics.

At the third stage we calculated correlation matrices for physiological and immunological indices, compared Spearman correlation coefficients for each pair of traits and studied the integral characteristics of correlation matrices. 465 pairs of indicators were studied. We calculated the percentage of reliable connection (PRC), the ratio of intensity of connection (RIC), and the medium intensity of connection (MIC). Strong connections were considered to be  $\geq 0.6$  ( $p \leq 0.05$ ).

### Results

The first stage of our study showed: changes in the woman’s body caused by pregnancy is the result of adaptation of the body to its goals. Stress of adaptive reactions is noted in patients with physiological pregnancy with an effect on the cardiovascular system (CVS) of the sympathetic department (SD) of the autonomic nervous system (ANS). While in pregnant women with IVF, the adaptive activity of the SD ANS is depleted. This leads to significant stress and even a breakdown of adaptation against the background of the predominant influence of the parasympathetic department (PD) of ANS.

As a result of an immunological study, we found that the initial immune status in women of group I didn’t have pathological deviations. At the same time, immunological reorganization that occurred after conception were aimed at ensuring the physiological course of pregnancy. Immunological changes in women of groups II and III were multidirectional and could serve as a preventive prognosis factor that would provide a more differentiated approach at the preparation stage and during IVF.

An analysis of the integral indicators of the correlation matrices revealed differences in the groups depending on the examination period (before and after conception and the IVF), as well as the method of pregnancy (Table 1).

Table 1  
Integral indicators of correlation matrices in patients of compared groups

Integral indicators of correlation matrices	I group, n=70		II group, n=25		III group, n=45,	
	before	after	before	after	before	after
Percentage of reliable connection (PRC), %	8.60	11.61	6.67	13.09	10.32	16.13
Ratio of intensity of connection (RIC)	0.09	0.12	0.07	0.15	0.12	0.19
Medium intensity of connection (MIC)	0.12	0.13	0.19	0.20	0.14	0.18

Таблица 1  
Интегральные показатели корреляционных матриц у пациенток групп сравнения

Интегральный показатель корреляционной матрицы	I группа n=70		II группа n=25		III группа n=45,	
	до	после	до	после	до	после
Процент достоверных связей (ПДС), %	8,6	11,61	6,67	13,09	10,32	16,13
Коэффициент тесноты связи (КТС)	0,09	0,12	0,07	0,15	0,12	0,19
Средняя интенсивность связи (СИС)	0,12	0,13	0,19	0,20	0,14	0,18

У женщин I группы на этапе подготовки к беременности отмечался невысокий уровень общности параметров и коэффициента тесноты связей, которые напрямую зависят от степени активации системы и свидетельствуют о её спокойном состоянии. У пациенток II группы перед вступлением в программу ЭКО выявлена тенденция уменьшения сопряженности в системе (показатель тесноты связи и процент достоверных связей), что также отражало отсутствие активации. У женщин III группы на этапе прегравидарной подготовки напряженность системы была большей: процент статистически значимых связей возрастал в 1,2, теснота в 1,3 и средняя интенсивность связей в 1,2 раза (табл. 1). Увеличение количества и силы взаимосвязей свидетельствует о повышении напряженности системы и является одним из возможных проявлений общего синдрома перенапряжения иммунной системы (94,95).

Проследив динамику функционирования системы после наступления беременности, у женщин I группы выявлено повышение сопряженности и коэффициента тесноты связей в 1,4 раза. Данные изменения можно трактовать как адекватную реакцию системы на нагрузочные воздействия (в данном случае наступление беременности) и расценивать как результат адаптации организма женщины к ожидающим его задачам (табл. 1).

Анализ интегральных показателей пациенток II группы выявил более выраженное напряжение в системе. Общая связанность параметров после наступления беременности возросла в 2 раза и превышала данный показатель у женщин I группы (табл. 1).

У пациенток с неудачной попыткой ЭКО динамика интегральных показателей отражала активную работу системы, что сопровождалось резким повышением связанности компонентов, необходимым для нормального функционирования (табл. 1).

Таким образом, пациентки с физиологически возникшей беременностью отличались спокойным состоянием системы в прегравидарном периоде и умеренной активацией после зачатия, вероятно обусловлен-

У женщин I группы, на этапе подготовки к беременности, отмечался невысокий уровень общности параметров и коэффициента тесноты связей, которые напрямую зависят от степени активации системы и свидетельствуют о её спокойном состоянии. У пациенток II группы перед вступлением в программу ЭКО выявлена тенденция уменьшения сопряженности в системе (показатель тесноты связи и процент достоверных связей), что также отражало отсутствие активации. У женщин III группы на этапе прегравидарной подготовки напряженность системы была большей: процент статистически значимых связей возрастал в 1,2, теснота в 1,3 и средняя интенсивность связей в 1,2 раза (табл. 1). Увеличение количества и силы взаимосвязей свидетельствует о повышении напряженности системы и является одним из возможных проявлений общего синдрома перенапряжения иммунной системы (94,95).

У женщин III группы на этапе прегравидарной подготовки напряженность системы была большей: процент статистически значимых связей возрастал в 1,2, теснота в 1,3 и средняя интенсивность связей в 1,2 раза (табл. 1). Увеличение количества и силы взаимосвязей свидетельствует о повышении напряженности системы и является одним из возможных проявлений общего синдрома перенапряжения иммунной системы (94,95).

В нашем исследовании мы проследили динамику функционирования системы после беременности у женщин I группы. В то же время, мы обнаружили, что ассоциация и индекс тесноты связей увеличился в 1,4 раза. Эти изменения можно интерпретировать как адекватную реакцию системы на стрессовые эффекты (в данном случае, начало беременности) и рассматривать как результат адаптации организма женщины к задачам, стоящим перед ней (табл. 1).

При анализе интегральных показателей пациенток II группы, мы обнаружили более выраженное напряжение в системе. Общая корреляция параметров после беременности увеличилась в 2 раза и превысила этот показатель у женщин I группы (табл. 1).

У пациенток III группы динамика интегральных показателей отражала активную работу системы. Это сопровождалось резким повышением связанности компонентов, необходимым для нормального функционирования (табл. 1).

Таким образом, пациентки I группы отличались спокойным состоянием системы в прегравидарном периоде и умеренной активацией после зачатия. Это, вероятно, обусловлено процессами адаптации организма женщины к началу беременности. Пациентки II группы также не имели признаков активации системы на этапе подготовки к ЭКО. Однако динамика показателей показала более выраженное напряжение в системе после беременности. У женщин III группы мы зафиксировали значительное увеличение ассоциации компонентов системы до ЭКО и увеличение показателей после завершения программы. Это может быть одним из факторов неблагоприятного исхода.

Анализ корреляционной матрицы в группах в прегравидарном периоде, после беременности и ЭКО, выявил наиболее значимые пары связей (табл. 2).

Таблица 2 показывает, что во всех группах уровень CD16+ Lf значительно положительно коррелирует с индексом массы тела (BMI) ( $p \leq 0.05$ ). Несмотря на то, что BMI был нормальным и варьировал в диапазоне 21.41-22.48 кг/м<sup>2</sup> у всех женщин, изученных нами, у пациенток с бесплодием наблюдалась тенденция к его увеличению по сравнению с клинически здоровыми женщинами. Зафиксировано в III группе. Наличие прямой зависимости указывает на пропорциональное увеличение содержания NK-Lf (CD16+ Lf) относительно BMI.

ной процессами адаптации организма женщины к наступившей беременности. Пациентки II группы также не имели признаков активации системы на этапе подготовки к ЭКО, однако динамика показателей выявила более выраженное напряжение в системе после наступления беременности. У женщин III группы сравнения зафиксировано значительное повышение связанности компонентов в системе до процедуры ЭКО и нарастание показателей после окончания программы, что могло явиться одним из факторов неблагоприятного исхода.

Анализ корреляционной матрицы в исследуемых группах в прегравидарном периоде после наступления беременности и процедуры ЭКО выявил наиболее значимые пары связей (табл. 2).

Таблица 2

Корреляционные связи значимых показателей

пары признаков	I группа n=70, r		II группа n=25, r		III группа n=45, r	
	до	после	до	после	до	после
CD16- ИМТ	0,811	0,524	0,915	0,833	0,706	0,737
CD16-АП	0,688	0,405	0,150	0,684	0,553	0,752
CD20-ИМТ	-0,083	0,624	-0,088	0,845	0,090	-0,767
CD20-АП	-0,001	0,336	-0,004	0,622	0,006	-0,715
IgM-ВИК	0,122	0,101	0,081	0,166	0,351	0,166
TNF-ИМТ	0,098	-0,180	0,200	-0,794	0,699	0,915
TNF-АП	0,076	-0,135	0,740	-0,596	0,570	0,765
IL4-ИМТ	0,072	-0,177	0,005	0,022	-0,197	-0,707
IL4-АП	-0,030	-0,224	-0,152	-0,002	-0,227	-0,643
IFN $\gamma$ -ИМТ	0,064	-0,027	0,326	-0,018	-0,105	0,626
IFN $\gamma$ -АП	0,077	-0,163	0,326	0,062	-0,020	0,520

Примечание: 0,811 — уровень статистической значимости  $p \leq 0,05$ ; r — коэффициент корреляции.

Из таблицы видно, что во всех исследуемых группах уровень CD16+ лимфоцитов статистически значимо положительно коррелировал с ИМТ ( $p \leq 0,05$ ). Несмотря на то, что у всех исследуемых женщин ИМТ соответствовал норме и колебался в пределах 21,41–22,48 кг/м<sup>2</sup>, у пациенток, страдающих бесплодием, отмечалась тенденция к его увеличению в сравнении с клинически здоровыми женщинами, при этом самые высокие значения зафиксированы в III группе. Наличие прямой значимой связи свидетельствует о пропорциональном возрастании содержания NK-Лф (CD16+Лф) относительно ИМТ.

Прямая положительная корреляция CD20+Лф с ИМТ выявлена у женщин I ( $r=0,624$ ) и II ( $r=0,845$ ) групп после наступления беременности, что подтверждает полученные ранее данные об усилении у них гуморальной направленности иммунного ответа. При этом у пациенток с неэффективной программой ЭКО данная корреляционная связь носила отрицательный характер ( $r=0,715$ ), что свидетельствовало об активации

Table 2

Correlation of significant indicators

pairs of connections	I group, n=70		II group, n=25		III group, n=45	
	before	after	before	before	after	before
CD16- BMI	0.811	0.524	0.915	0.833	0.706	0.737
CD16-AP	0.688	0.405	0.150	0.684	0.553	0.752
CD20-BMI	-0.083	0.624	-0.088	0.845	0.090	-0.767
CD20-AP	-0.001	0.336	-0.004	0.622	0.006	-0.715
IgM-KVI	0.122	0.101	0.081	0.166	0.351	0.166
TNF-BMI	0.098	-0.180	0.200	-0.794	0.699	0.915
TNF-AP	0.076	-0.135	0.740	-0.596	0.570	0.765
IL4-BMI	0.072	-0.177	0.005	0.022	-0.197	-0.707
IL4-AP	-0.030	-0.224	-0.152	-0.002	-0.227	-0.643
IFN $\gamma$ -BMI	0.064	-0.027	0.326	-0.018	-0.105	0.626
IFN $\gamma$ -AP	0.077	-0.163	0.326	0.062	-0.020	0.520

Note: 0.811 — level of statistical significance  $p \leq 0.05$ ; r — the index of correlation.

We found a direct positive correlation between CD20+ Lf and BMI in women of groups I ( $r=0.624$ ) and II ( $r=0.845$ ) after pregnancy. This confirms our data that in these groups there is an increase in the humoral orientation of the immune response. Moreover, in patients with an ineffective IVF, this correlation was negative ( $r=0.715$ ). This indicated the activation of the T-cell link and inhibition of B-Lf.

We found a correlation between BMI and TNF and IFN $\gamma$  levels in women of groups II and III. They had medium or high strength, but they were multidirectional (Table 2). We found a negative correlation of BMI with TNF ( $r=0.794$ ) in women with IVF+ after pregnancy. On the contrary, in patients of group III there was a positive direct relationship between these indicators before and after joining the IVF program (Table 2). This dependence in women of group III can be explained by the fact that TNF, together with IL-6, plays a role in adipogenesis. It stimulate preadipocytes and endothelial cells. These cells, in turn, are responsible for the migration of macrophages into adipose tissue. A number of authors assign these substances the role of the most significant adipocytokines that affect fat metabolism [8]. The statistically significant increase in IL-6 level in patients with the IVF program, which we identified, is consistent with this hypothesis. The absence of the above correlation in women of group I and its negative nature in patients of group II is probably due to a shift in the cytokine balance towards immunosuppressive Th-2 cytokines. These cytokines have the ability to inhibit the activity of cellular immunity and stimulate the production of progesterone, chorionic gonadotropin, necessary to maintain pregnancy.

A positive direct correlation of IFN- $\gamma$  with BMI in women of group III ( $r=0.626$ ) indicated the maintenance of a high level of IFN- $\gamma$  against the background of an increase in body weight after an ineffective IVF program. In addition, this relationship may be due to the fact that in the process

Т-клеточного звена и угнетении В-лимфоцитов.

У женщин II и III групп выявленные корреляционные связи ИМТ с уровнем TNF и IFN- $\gamma$  имели среднюю и высокую силу, однако носили разнонаправленный характер (табл.2). У женщин с ЭКО+ после наступления беременности ИМТ отрицательно коррелировал с уровнем TNF ( $r=0,794$ ), тогда как у пациенток с неэффективной программой ЭКО отмечалась положительная прямая связь между этими показателями до и после вступления в программу (табл.2). Данную зависимость у женщин III группы можно объяснить тем, что TNF, совместно с IL-6, играет роль в адипогенезе, стимулируя преадипоциты и эндотелиальные клетки, которые ответственны за миграцию макрофагов в жировую ткань. Ряд авторов отводят этим веществам роль наиболее значимых адипоцитокинов, влияющих на жировой обмен [8]. Выявленное статистически значимое повышение уровня IL-6 у пациенток программы ЭКО согласуется с этой гипотезой. Отсутствие вышеописанной корреляционной связи у женщин с физиологическим течением беременности и её отрицательный характер у пациенток ЭКО+, вероятно, обусловлены смещением цитокинового баланса в сторону иммуносупрессорных Th-2 цитокинов, обладающих способностью ингибировать активность клеточного иммунитета и стимулировать выработку прогестерона, хорионического гонадотропина, необходимых для сохранения беременности.

Положительная прямая корреляция IFN- $\gamma$  с ИМТ у женщин с неэффективной программой ЭКО ( $r=0,626$ ) указывала на поддержание высокого уровня IFN- $\gamma$  на фоне увеличения массы тела после неэффективной программы ЭКО. Кроме этого, данная взаимосвязь может быть обусловлена тем, что в процессе быстрого роста жировой ткани адипоциты испытывают гипоксию и усиливают выработку воспалительных цитокинов, в частности IFN- $\gamma$ .

Таким образом, в нашем исследовании увеличение массы тела пациенток сопровождалось активацией ряда иммунологических показателей, что позволяет расширить представления о взаимосвязи механизмов иммунного реагирования и жирового обмена [9].

CD16+Лф положительно коррелировали с уровнем АП у женщин всех исследуемых групп. Прямые связи средней силы отражали увеличение уровня НК – клеток пропорционально величине АП. Напряжение адаптации после наступления беременности и программы ЭКО, наиболее выраженное у пациенток III группы, сопровождающееся ростом количества CD16+Лф, вероятно, связано с реализацией компенсаторных резервных механизмов, направленных на сохранение гомеостаза.

Корреляционная связь между TNF и АП у женщин II группы носила разнонаправленный характер до и после наступления беременности. Прямая корреляция средней силы, отмечающаяся на этапе прегравидарной подготовки ( $r=0,740$ ), свидетельствовала о статистиче-

of rapid growth of adipose tissue, adipocytes experience hypoxia and enhance the production of inflammatory cytokines, in particular IFN- $\gamma$ .

Thus, we found a combination of an increase in the patient's body weight and activation of a number of immunological parameters. This allows us to expand our understanding of the relationship between the mechanisms of immune response and fat metabolism [9].

CD16+ Lf directly correlated with the level of AP in women of all groups. Medium strength connections reflected an increase in the level of NK cells in proportion to the AP value. We found that the tension of adaptation after pregnancy and the IVF was most pronounced in patients of group III. It was accompanied by an increase in the number of CD16+ Lf. This increase is probably due to the implementation of compensatory reserve mechanisms aimed at maintaining homeostasis.

The correlation between TNF and AP in women of group II before and after pregnancy was multidirectional. A direct correlation of the average strength at the stage of pregravid preparation ( $r=0.740$ ) indicated a significant, in comparison with group I, increase in TNF. It was detected against the background of a mild adaptation strain. We revealed an inverse correlation ( $r=0.596$ ) associated with an increase in adaptation stress with a significant decrease in TNF level after pregnancy.

The concentration of IFN- $\gamma$  in the blood of patients of group III after the end of the program directly correlated with AP ( $r=0.520$ ). This indicated an increase in the level of this cytokine in the blood in proportion to the violation of the adaptation processes.

Negative correlations between IL-4 with BMI and AP in group III indicated a deficiency of IL-4 due to increased body weight and poor adaptation. It is known that IL-4 ensures the dominance of humoral immunity, plays an important role in the processes that ensure the onset and preservation of pregnancy. Thus, the identified relationships can be risk factors for negative IVF results.

Thus, the correlation analysis revealed significant relationships between physiological and immunological parameters. Correlations reflect the dynamics and nature of changes depending on the period of the examination and the method of pregnancy, as well as on the result of IVF. The predominance of the number of correlation connections and a change in their polarity in patients of group III indicated a pronounced immunological imbalance against the background of a failure of adaptation and pronounced parasympathetic influences. The results can be used in clinical practice to assess and predict the onset of pregnancy, including with IVF.

ски значимом, в сравнении с I группой, повышении TNF на фоне слабо выраженного напряжения адаптации. После наступления беременности выявлена отрицательная корреляция ( $r=0,596$ ), связанная с усилением напряжения адаптации на фоне статистически значимого снижения уровня TNF.

Концентрация IFN- $\gamma$  в крови пациенток ЭКО «–» после окончания программы положительно коррелировала с АП ( $r=0,520$ ), что говорит об увеличении уровня данного цитокина в крови пропорционально нарушению процессов адаптации.

Наличие отрицательных корреляционных связей ИМТ и АП с IL-4 у женщин с неэффективной программой ЭКО говорит о дефиците данного цитокина на фоне повышения массы тела и неудовлетворительной адаптации. Учитывая, что IL-4, обеспечивающий доминирование гуморального иммунитета, играет важную роль в процессах, обеспечивающих наступление и сохранение беременности, данные взаимосвязи могут быть интерпретированы как факторы риска отрицательного результата ЭКО.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между физиологическими и иммунологическими показателями, отражающие динамику и характер изменений в зависимости от периода обследования и способа наступления беременности, а также от результата ЭКО. Преобладание количества корреляционных связей и смена их полярности у пациенток с неэффективной программой ЭКО свидетельствовали о выраженном иммунологическом дисбалансе на фоне срыва адаптации и выраженных парасимпатических влияний. Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике для оценки и прогнозирования наступления беременности, в том числе при ЭКО.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чёрная Е. Е. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы пришлых жительниц Среднего Приобья при физиологическом течении беременности / Е.Е. Чёрная, А.П. Койносов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2017; 12: 25-29.
2. Рец Ю. В. Гормонально-гистиометрические корреляции при хронической плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008; 7 (1): 12-15.
3. Исаев А. П., Шевцов А. В., Личагина С. А., Гаттаров Р. У., Ершова О. В. Теория функциональных систем и состояний. Современные проблемы адаптации и стресса // Человек. Спорт. Медицина. 2005; 4: 44.
4. Mizuno T., Tamakoshi K., Tanabe K. Anxiety during pregnancy and autonomic nervous system activity: A longitudinal observational and cross-sectional study / T. Mizuno, K. Tamakoshi, K. Tanabe // Journal of psychosomatic research. – 2017; 99: (105-111).
5. Мызников И. Л. Об использовании индекса Кердо

#### REFERENCES

1. Chyornaya E.E., Kojnosov A.P. Features of adaptation of the cardiovascular system of newcomers to the Middle Ob region during the physiological course of pregnancy. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2017. No. 12. pp. 25-29. (in Russ)
2. Rec Y.U. V. Hormonal histiometric correlations in chronic placental insufficiency. *Voprosy ginekologii. akusherstva i perinatologii.* 2008. No. 7. pp. 12-15. (in Russ)
3. Isaev A.P., Shevcov A.B., Lichagina S.A., Gattarov R.U., Ershova O.V. The theory of functional systems and states. Current problems of adaptation and stress. *Chelovek. Sport. Medicina.* 2005. No. 4. p. 44. (in Russ)
4. Mizuno T., Tamakoshi K., Tanabe K. Anxiety during pregnancy and autonomic nervous system activity: A longitudinal observational and cross-sectional study. *Journal of psychosomatic research.* 2017. No. 99. pp. 105-111.
5. Myznikov I.L., Shcherbina F.A. On the use of the Kerdo index for determining vegetative homeostasis. *Medicina*

- для определения вегетативного гомеостаза / И.Л. Мызников, Ф.А. Щербина // Медицина труда и промышленная экология. – 2004; 10: 36-38.
6. Barylyak L. G., Malychkova R.V., Tolstanov O.K., Tymochko O.B. Comparative estimation of informativeness of leucocytary index of adaptation by Garkavi and by Popovych. Медична гідрологія та реабілітація. – 2013; 11 (1): 5-22.
7. Zeng Z. Metabolic adaptations in pregnancy: a review / Z. Zeng, F.Liu, S. Li // Annals of Nutrition and Metabolism. – 2017; 70 (1): 59-65.
8. Трошина И. А. и др. Гормонально-иммунологический статус и особенности питания у лиц с ожирением // Бюллетень сибирской медицины. – 2007; 6 (1): 98-104.
9. Christian L. M., Porter K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index // Cytokine. – 2014; 70 (2): 134-140.

**Авторы**

Чехова Юлия Сергеевна

Ассистент

doktor-ch@bk.ru

ORCID iD 0000-0002-0982-000

Кашуба Эдуард Алексеевич

Доктор медицинских наук, профессор

kashuba.ed@mail.com.

ORCID iD 0000-0001-9832-7623.

Соловьева Светлана Владимировна

Доктор медицинских наук, профессор

svsolov@mail.ru

ORCID iD 0000-0001-8481-7664

Антонова Мария Владимировна

Аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций

antonovamariav@mail.ru

ORCID iD 0000-0001-7859-1101

ГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава

России

Российская Федерация, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская 54 а

truda i promyshlennaya ekologiya. 2004. No. 10. pp. 36-38. (in Russ)

6. Barylyak L.G. Malychkova R.V. Tolstanov O.K. Tymochko O.B. Comparative estimation of informativeness of leucocytary index of adaptation by Garkavi and by Popovych. Medichna gidrologiya ta reabilitaciya. 2013. No. 11. pp. 5-22.

7. Zeng Z. Metabolic adaptations in pregnancy: a review. Annals of Nutrition and Metabolism. 2017. No. 70. p. 59-65.

8. Troshina I.A. et al. Gormonal'no-immunologicheskij status i osobennosti pitaniya u lic s ozhireniem [Hormonal immunological status and nutritional features in obese individuals] Byulleten' sibirskoj mediciny. 2007. No. 6. pp. 98-104. (in Russ)

9. Christian L.M., Porter K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index. Cytokine. 2014. No. 70. pp. 134-140.

**Authors**

Julia S. Chehova

Teaching Assistant

infect-tgma@mail.ru

ORCID iD 0000-0002-0982-000

Eduard A. Kashuba

Doctor of Medical Sciences. Professor

infect-tgma@mail.ru

ORCID iD 0000-0001-9832-7623

Svetlana V. Solov'eva

Doctor of Medical Sciences. Professor

svsolov@mail.ru

ORCID iD 0000-0001-8481-7664

Mariya V. Antonova

Teaching Assistant

antonovamariav@mail.ru

ORCID iD 0000-0001-7859-1101

Tyumen State Medical University

54 a Odesskaya Str. Tyumen 625023 Russian Federation