

Регуляторно-транспортные белки сыворотки крови и фолликулярной жидкости у пациенток с синдромом поликистозных яичников и при трубном бесплодии в прогнозе результативности программ экстракорпорального оплодотворения

К.м.н. В.В. ЛИХАЧЕВА^{1,2*}, д.б.н. Р.М. ЗОРИНА¹, д.м.н., проф. Л.Г. БАЖЕНОВА¹, д.м.н., проф. Л.С. СОТНИКОВА³, к.м.н. А.Г. МАРКДОРФ², асп. Я.Н. ТРЕТЬЯКОВА^{1,2}

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (дир. — д.м.н., проф. А.В. Колбаско) Минздрава России, Новокузнецк, Россия; ²группа компаний «Мать и дитя», клиника женского здоровья и репродукции человека «Медика» (ген. дир. — акад. РАН, проф. М.А. Курцер), Новокузнецк, Россия; ³ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» (дир. — проф. О.С. Кобякова) Минздрава России, Томск, Россия

Цель исследования — оценка содержания регуляторно-транспортных белков (α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина, ассоциированного с беременностью глобулина, лактоферрина и альбумина) в сыворотке крови и фолликулярной жидкости пациенток с бесплодием эндокринного генеза (на фоне синдрома поликистозных яичников — СПКЯ) и трубного генеза в прогнозе результативности программ экстракорпорального оплодотворения. **Материал и методы.** Исследованы образцы крови и фолликулярной жидкости у 31 пациентки с бесплодием эндокринного генеза на фоне синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) (основная группа) и у 58 пациенток с бесплодием трубного генеза (группа сравнения), проходивших лечение по восстановлению фертильности методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в зависимости от результативности программы. Содержание α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина, ассоциированного с беременностью α_2 -гликопротеина в биожидкостях определяли методом ракетного иммуноэлектрофореза, альбумина и общего белка — стандартными биохимическими методами, лактоферрина — методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Установлено статистически значимое повышение концентраций α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина и общего белка в крови у пациенток с СПКЯ независимо от исхода программы ЭКО и снижение альбумина в фолликулярной жидкости до минимальных значений при отрицательных результатах ЭКО. Факторами прогноза отрицательного исхода программ ЭКО при СПКЯ являются уровень сывороточного α_2 -МГК <3 г/л, концентрация альбумина в фолликулярной жидкости <39 г/л, при трубном факторе бесплодия — уровень α_1 -АТ $>3,3$ г/л. При таких результатах возможен отсроченный перенос эмбрионов. **Заключение.** Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейших исследований для уточнения значимости белков крови и фолликулярной жидкости в прогнозе эффективности экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: бесплодие, синдром поликистозных яичников, экстракорпоральное оплодотворение, лактоферрин, α_2 -макроглобулин, альбумин.

Regulatory and transport proteins in the serum and follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome and in tubal factor infertility in predicting the effectiveness of *in vitro* fertilization programs

V.V. LIKHACHEVA, Cand. Med. Sci.^{1,2}; R.M. ZORINA, Biol. D¹; Prof. L.G. BAZHENOVA, MD¹; Prof. L.S. SOTNIKOVA, MD³; A.G. MARKDORF, Cand. Med. Sci.²; YA.N. TRETYAKOVA, Postgraduate Student^{1,2}

¹Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Novokuznetsk, Russia; ²«Mother and Child Group of Companies, «Medica Clinic of Women's Health and Human Reproduction, Novokuznetsk, Russia; ³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

Objective — to estimate the levels of regulatory and transport proteins (α_2 -macroglobulin (α_2 -MG), α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), pregnancy-associated globulin, lactoferrin, and albumin) in the serum and follicular fluid of patients with endocrine infertility (in the presence of polycystic ovary syndrome (PCOS)) and tubal factor infertility in predicting the effectiveness of *in vitro* fertilization (IVF) programs. **Subject and methods.** Blood and follicular fluid samples were examined in 31 patients with endocrine infertility in the presence of PCOS (a study group) and in 58 patients with tubal factor infertility (a control group) who were treated to restore fertility with IVF in relation to the effectiveness of a program. The investigators determined the levels of α_2 -MG, α_1 -AT, and pregnancy-associated α_2 -glycoprotein in biological liquids using rocket immunoelectrophoresis, albumin and total protein by standard biochemical methods, and lactoferrin by enzyme immunoassay. **Results.** It was found that the blood concentrations of α_2 -MG, α_1 -AT, and total protein in patients with PCOS were statistically significantly increased regardless of the outcome of an IVF program and that albumin in follicular fluid was minimized when the results of IVF were negative. The prognostic factors for

a negative IVF outcome in PCOS were a serum α_2 -MG level of <3 g/l, a follicular fluid albumin concentration of <39 g/l, and, in tubal factor infertility, a α_1 -AT level of >3.3 g/l. On the basis of these results, there may be a delayed embryo transfer. **Conclusion.** The findings justify further investigations to elucidate the importance of proteins in blood and follicular fluid in the prediction of the effectiveness of IVF.

Keywords: infertility, polycystic ovary syndrome, in vitro fertilization, lactoferrin, and α_2 -macroglobulin, albumin.

Современные исследования показывают, что около 48,5 млн супружеских пар во всем мире бесплодны, из них 19,2 млн не могут родить первого ребенка, а 29,3 млн пар — второго [1]. Прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья является медицинской и социальной проблемой, а в некоторых странах ей придают экономическое значение. В ряде стран, где высока частота бесплодия и резко снижены демографические показатели, этиологическим фактором эндокринного бесплодия, доля которого составляет около 20% в структуре всех его причин, является синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространенное эндокринное расстройство, выявляемое у 5—10% женщин репродуктивного возраста [5—7]. В России распространенность СПКЯ составляет около 6%. СПКЯ следует диагностировать при наличии 2 из 3 критериев (олиго-овуляция/ановуляция, гиперандрогения и поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования — УЗИ) после исключения других эндокринных нарушений, как это определено в 2003 г. в Роттердаме в рамках согласительного совещания [8]. СПКЯ — это многофакторное распространенное эндокринное расстройство среди женщин репродуктивного возраста, связанное с неконтролируемым стероидогенезом [6, 9—11]. Вместе с тем есть мнение, что СПКЯ ассоциирован с наличием хронического воспалительного процесса низкой степени выраженности. В пользу этого свидетельствует повышение у женщин с СПКЯ ряда таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, интерлейкин-18, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 [12]. В большинстве наблюдений СПКЯ тесно связан с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, что делает этот синдром проблемой общественного здравоохранения.

Патогенез СПКЯ по-прежнему остается неясным. Помимо общепринятых теорий: 1) нарушение стероидогенеза в яичниках со снижением ароматазной активности и гиперандрогенией; 2) диссоциация дофаминергических и опиоидергических механизмов; 3) повреждение гипоталамо-гипофизарной системы; 4) первичная инсулинорезистентность; 5) врожденные факторы и даже влияние окружающей среды, существуют и другие гипотезы [9, 10]. Ряд авторов [13—18] полагают, что в патогенезе заболевания играют роль провоспалительные цитокины, так как в крови тучных подростков с СПКЯ, а также пациенток с СПКЯ выявлены повышенные концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и сосудисто-эндотелиального фактора роста — VEGF. По мнению других авторов [19], уровень ФНО- α и ИЛ-6 не связаны с ожирением и СПКЯ, в то время как содержание С-реактивного белка повышено, что свидетельствует об усилении воспалительной активности и ее возможном влиянии на фолликулогенез. Кроме того, ряд исследователей [20—24] полагают, что повышенные уровни белковых маркеров, ассоциированных с хроническим воспалением, являются предикторами отрицательного исхода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Цель исследования — изучение уровня ряда регуляторно-транспортных белков, обладающих функциями маркеров воспалительной реакции, в сыворотке крови и фолликулярной жидкости (ФЖ) у женщин с бесплодием эндокринного генеза на фоне СПКЯ в сравнении с трубным фактором бесплодия в прогнозе результативности программы ЭКО.

Материал и методы

В исследование были включены 89 пациенток, прошедших лечение по поводу бесплодия методом ЭКО, из них 31 — с эндокринным фактором бесплодия на фоне СПКЯ (основная группа) и 58 — с трубным фактором бесплодия (группа сравнения). Обследование и лечение проводились на базе клиники «Медика» (Клиника «Медика» ГК «Мать и дитя», Новокузнецк). В зависимости от результативности программы ЭКО, ретроспективно в каждой группе были сформированы две подгруппы. В 1-ю (основную) группу вошла 31 пациентка с бесплодием и СПКЯ, из них 16 (51,6%) с положительным результатом ЭКО (эхографически подтвержденной беременностью) и 15 (48,4%) женщин, у которых беременность не наступила. Возраст обследованных женщин колебался в пределах от 26 до 39 лет, средний возраст обследованных $34,2 \pm 2,6$ года. Длительность бесплодия составила в среднем $5,9 \pm 1,8$ года. В группу сравнения (2-я группа) были включены 58 пациенток сопоставимого возраста (от 27 до 38 лет) с трубным фактором бесплодия (непроходимость или отсутствие маточных труб). Среди них у 24 (41,4%) пациенток беременность наступила, и в 34 (58,6%) наблюдениях не наступила.

У всех пациенток проводилось комплексное обследование в соответствии с приказом Минздрава России №107н от 30.08.12 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Верификация диагноза СПКЯ проводилась на основании общеклинических, лабораторных исследований, трансвагинальной эхографии. После окончания лечебных и подготовительных процедур всем женщинам проводилась программа ЭКО. С целью индукции суперовуляции в обеих группах использовали «короткий» протокол с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона по стандартной методике [25]. Оплодотворение ооцитов производилось методом ЭКО. Селективный перенос одной бластоцисты — на 5-е сутки культивирования.

Сбор сывороток венозной крови из локтевой вены осуществляли перед трансвагинальной пункцией преовуляторных фолликулов.

ФЖ получали во время проведения трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов. В случае попадания крови в содержимое фолликулов исследование данного материала не проводилось. Биологический материал замораживали при температуре -20 °С и хранили для дальнейших иммунологических исследований.

Таблица 1. Белки сыворотки крови у пациенток обследованных групп — участниц программы ЭКО в зависимости от ее результата

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	объединенная (n=31)	ЭКО (-) (n=15)	ЭКО (+) (n=16)	объединенная (n=58)	ЭКО (-) (n=34)	ЭКО (+) (n=24)
Сыворотка крови						
α_2 -МГ, г/л	2,9±0,13 <i>p</i> =0,006	2,67±0,18	3,11±0,18 <i>p</i> =0,005	2,46±0,09	2,47±0,11	2,44±0,14
α_1 -АТ, г/л	3,78±0,21 <i>p</i> <0,0001	3,59±0,27	4,05±0,35 <i>p</i> =0,0002	3,06±0,1	3,21±0,12	2,86±0,16 <i>p</i> ₁ =0,0001
ЛФ, мг/л	0,94±0,09	1,01±0,13	0,86±0,11	0,83±0,06	0,82±0,07	0,85±0,09
Альбумин, г/л	43,7±0,76	43,96±1,2	43,45±0,99	44,71±0,53	44,16±0,91	45,28±0,5
АБГ, г/л	79% 0,008±0,002	81% 0,008±0,002	65% 0,008±0,002	71% 0,01±0,002	71% 0,012±0,002	71% 0,008±0,002
	21% 0,066±0,01	19% 0,057±0,01	35% 0,09±0,02 <i>p</i> =0,033	29% 0,05±0,005	29% 0,054±0,007	29% 0,046±0,006
Общий белок, г/л	84,81±0,83 <i>p</i> <0,0001	83,38±1,16 <i>p</i> <0,0001	86,14±1,12 <i>p</i> =0,0001	77,75±0,82	77,01±1,19	78,62±1,08

Примечание. Здесь и в табл. 2: *p* — достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп пациенток; *p*₁ — достоверность различия показателей внутри группы в зависимости от результата применения программы.

Содержание α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) и ассоциированного с беременностью α_2 -гликопротеина (АБГ) в сыворотке крови и ФЖ определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе научно-исследовательской лаборатории иммунологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Новокузнецк, Россия). Для определения концентрации лактоферрина (ЛФ) в сыворотке крови и ФЖ методом иммуноферментного анализа (ИФА) использовали также исследовательские тест-системы (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Концентрации альбумина и общего белка в сыворотке крови и ФЖ изучали биохимическими методами (с бромкрезоловым зеленым и биуретовым методами соответственно).

Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи сертифицированной коммерческой программы InStat II. Использовали проверку распределения по Колмогорову—Смирнову, в зависимости от ее результатов проводили парное межгрупповое сравнение показателей с применением параметрического *t*-статистики (по *t*-критерию Стьюдента) либо непараметрического варианта с применением критерия Манна—Уитни. Учитывали статистически достоверные различия при *p*<0,05.

Результаты

Нами установлено, что в группах женщин, сформированных в зависимости от результата ЭКО (эхографически подтвержденной беременности), частота наступления беременности в основной группе (СПКЯ) была существенно выше (51,6%), чем в группе сравнения (трубный фактор) — 41,4%.

Проведенное исследование показало, что сывороточные уровни α_1 -АТ, α_2 -МГ и общего белка у пациенток с СПКЯ были статистически значимо выше, чем у пациенток группы сравнения, достигая максимальных значений при положительном исходе применения программы —

наступления беременности (табл. 1). Показатели альбумина и высокочувствительного острофазового белка ЛФ оставались неизменными. В крови у 29% пациенток из группы сравнения концентрация эстрогензависимого белка, ассоциированного с беременностью α_2 -гликопротеина — АБГ была повышенной (в 4,5—6 раз), независимо от исхода программы, а у 71% женщин 2-й группы она оставалась неизменной и не отличалась от показателей у пациенток группы сравнения (0,01±0,002 г/л — показатель у пациенток группы сравнения).

Число пациенток 1-й группы с высоким уровнем АБГ при отрицательном исходе программы ЭКО составляло только 19%, а при наступлении беременности повышенные показатели этого белка наблюдались в 35% наблюдений, статистически значимо превышая показатели группы сравнения (*p*=0,033).

Изучая содержание регуляторно-транспортных белков, а также молекулярных маркеров воспаления в ФЖ, выявили, что у женщин 1-й группы (с СПКЯ) был существенно ниже уровень альбумина и минимальные его показатели выявлялись при отрицательных результатах ЭКО (табл. 2).

Концентрации других белков 1-й группы не отличались от показателей 2-й группы (группы сравнения).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования не подтверждают мнения некоторых авторов [13, 18, 26, 27] о том, что развитие СПКЯ сопряжено с признаками хронического воспаления низкой степени выраженности. Мы полагаем, что повышенные сывороточные концентрации α_2 -МГ и α_1 -АТ могут быть связаны с нарушением утилизации клетками, так как у большинства женщин поликистоз яичников ассоциируется с ожирением, что может свидетельствовать о снижении эффективности работы гепатоцитов. Возможно также, что это связано с увеличением вязкости крови при СПКЯ [28]. Изменения в содержании α_2 -МГ могут негативно влиять на уровень цитокинов и факторов роста — данный белок транспортирует и взаимозависимо модулирует их синтез [29]. В частности, не-

Таблица 2. Белки фолликулярной жидкости у пациенток обследованных групп — участниц программы ЭКО в зависимости от ее результата

Показатель	1-я группа			2-группа		
	объединенная (n=27)	ЭКО (–) (n=14)	ЭКО (+) (n=13)	объединенная (n=68)	ЭКО (–) (n=31)	ЭКО (+) (n=37)
α_2 -МГ, г/л	0,18±0,03	0,16±0,02	0,2±0,04	0,15±0,01	0,17±0,01	0,14±0,02
α_1 -АТ, г/л	0,17±0,01	0,16±0,01	0,18±0,02	0,21±0,02	0,21±0,02	0,21±0,03
ЛФ, мг/л	0,22±0,01	0,2±0,02	0,25±0,02	0,23±0,01	0,23±0,01	0,23±0,01
Альбумин, г/л	38,32±0,92 <i>p</i> <0,0001	36,3±1,28 <i>p</i> <0,0001	40,68±0,1 <i>p</i> ₁ =0,03	42,1±0,4	42,11±0,5	42,07±0,52
Общий белок, г/л	62,95±0,7	62,08±0,49	63,8±1,28	62,1±0,5	61,85±0,5	62,49±0,83

которые авторы [16–18] отмечают повышение сыровоточных концентраций фактора роста и цитокинов при СПКЯ.

Установлено, что СПКЯ часто сопровождается аутоиммунным тиреоидитом, а в крови выявляются повышенные концентрации антител к ТГ [30]. Ранее было показано, что при аутоиммунной патологии происходит накопление иммунных комплексов α_2 -МГ—IgG в крови [31]. Поэтому полученные нами данные в большей степени свидетельствуют в пользу нарушения механизмов биорегуляции, а также участия аутоиммунных процессов в патогенезе СПКЯ. Выраженная тенденция к повышению уровня эстроген-чувствительного белка (АБГ) в сыворотке крови при СПКЯ (статистически значимая у забеременевших при сопоставлении с пациентками группы сравнения) согласуется с результатами Н. Мобеен и соавт. [32], которые утверждают, что низкий уровень прогестерона является причиной повышенного синтеза эстрогенов при СПКЯ, которые стимулируют выработку аутоантител. Мы полагаем, что это может влиять и на синтез эстрогензависимого белка — АБГ.

Сниженная концентрация альбумина в ФЖ, на долю которого приходится 60% от общего белка в ее составе, свидетельствует о сниженном белково-транспортном потенциале ФЖ при СПКЯ и может быть признаком ограниченных воспалительных процессов в фолликулах при данной патологии, как предполагают В. Wand и соавт. [33], выявившие у участниц программ вспомогательных репродуктивных технологий с СПКЯ в ФЖ повышенные концентрации СРБ, ФНО- α и ИЛ-6.

Полученные нами данные позволяют предположить, что с вероятностью 95% отрицательный исход программы

ЭКО может быть сопряжен с уровнем альбумина в ФЖ ниже 39 г/л, а вероятность положительного исхода ЭКО у 95% женщин с СПКЯ сопряжен с уровнем альбумина в ФЖ от 41 г/л и выше.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают противоречивость данных литературы о роли белковых маркеров воспаления в патогенезе СПКЯ. Однако выявленные изменения в содержании изученных белков крови и ФЖ в зависимости от результативности программ ЭКО обосновывают необходимость дальнейшего исследования для уточнения их значимости в прогнозе эффективности ЭКО.

Выводы

1. При СПКЯ наблюдается статистически значимое повышение сыровоточного уровня α_1 -АТ, α_2 -МГ и общего белка, а также снижение концентрации альбумина в фолликулярной жидкости, по сравнению с этими показателями в группе женщин с трубным фактором бесплодия.

2. Факторами прогноза отрицательного исхода программ ЭКО являются следующие: при СПКЯ — уровень сыровоточного α_2 -МГ <3 г/л и концентрация альбумина в фолликулярной жидкости <39 г/л, а при трубном факторе бесплодия — сыровоточный уровень α_1 -АТ >3,3 г/л. В случае получения вышеописанных результатов целесообразно рассмотреть возможность отсроченного переноса эмбрионов с целью проведения курса иммуномодулирующей терапии в рамках предимплантационной подготовки в программах ЭКО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bahamondes L, Makuch MY. Infertility care and the introduction of new reproductive technologies in poor resource settings. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;8:12-87. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-87>
2. Айзикович И.В., Мехова Н.Д., Айзикович Б.И., Верба О.Ю. Целесообразность проведения профилактической сальпингэктомии у женщин с гидросальпинксом перед экстракорпоральным оплодотворением. *Вестник НГУ*. 2007;5:3:125-128. [Ayzikovich IV, Mekhova ND, Ayzikovich BI, Verba OYu. Expediency of carrying out preventive salpingectomy in women with hydrosalpine before in vitro fertilization. *Vestnik NGU*. 2007;5:3:125-128. (In Russ.)].
3. Зайнетдинова Л.Ф. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями. *Вестник ЮУрГУ*. 2010;6:33-36. [Zajnetdinova LF. Restoration of reproductive function at women with trubno-peritonealynm barreness, associated with actual genital infections. *Vestnik YuUrGU*. 2010;6:33-36. (In Russ.)].
4. Лысенко О.В., Смирнова И.В. Медико-социальная характеристика женщин, направленных на ЭКО, и анализ неудачных попыток. *Вестник ВГМУ*. 2010;9:2:1-7. [Lysenko OV, Smirnova IV. The medical and social characteristics of women aimed at IVF and the analysis of failed attempts. *Vestnik VGMU*. 2010;9:2:1-7. (In Russ.)].
5. Карр Б., Блэкуэлл Р., Азиз Р. Руководство по репродуктивной медицине. Пер. с англ. Под ред. Кузнецовой И.В. М.:

- Практика. 2015;832. [Karr B, Blekuell R, Aziz R. *Rukovodstvo po reprodukativnoy meditsine (Guide to reproductive medicine)*. Moscow: Praktika. 2015;832. (In Russ.)].
6. Boyle JA, Cunningham J, O'Dea K, Dunbar T, Norman RJ. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. *Med J Aust*. 2012;196:1:62-66. <https://doi.org/10.5694/mja11.10553>
 7. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010;25:2:544-551. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>
 8. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:1:19-25.
 9. Шиганцова Н.В., Пушкар В.А. Проблемы бесплодия у молодых женщин: обзор литературы. *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России*. URL: <http://www.fesmu.ru/voz/20114/2011409.aspx#zag2>. [Shigantsova NV, Pushkar VA. Problems of infertility in young women (Literature review). *Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdoravookhraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. (In Russ.)]. URL: <http://www.fesmu.ru/voz/20114/2011409.aspx#zag2>
 10. *Синдром поликистозных яичников*. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: МИА. 2007;370. [*Syndrom polikistoznykh yaichnikov*. Pod red. Dedova II, Mel'nichenko GA. (*Polycystic ovary syndrome*). Moscow: MIA. 2007;370. (In Russ.)].
 11. Samer E Hayek, Lynn Bitar, Laya H. Hamdar, Fadi G. Mirza, Georges Daoud. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview. *Front Physiol*. 2016;05 April. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00124>
 12. Duleba AJ, Dokras A. Is PCOS an inflammatory process? *Fertil Steril*. 2012;97:1:7-12. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.023>
 13. Pawelczak M, Rosenthal J, Milla S, Liu YH, Shah B. Evaluation of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Rediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27:6:356-359. <https://doi.org/10.1016/j.jpaga.2014.01.104>
 14. Agacayak E, Tunc SY, Sak S. Levels of neopterin and other inflammatory markers in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Med Sci Monit*. 2015;21:2446-2455. <https://doi.org/10.12659/MSM.894368>
 15. Kume T, Calan M, Yilmaz O, Kocabas GU, Yesil P, Temur M, Bicer M, Calan OG. A possible connection between tumor necrosis factor alpha and adipon levels in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Invest*. 2016;39:7:747-754. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0453-5>
 16. Cheng F, Zhao L, WU Y, Huang T, Yang G, Zhang PP, Wu Y, Jia F, Wu Y, Chen, Liu D. Serum vascular endothelial growth factor B is elevated in women with polycystic ovary syndrome and can be decreased with metformin treatment. *Clin Endocrinol*. 2016;84:3:386-393. <https://doi.org/10.1111/cen.12950>
 17. Lingling Gao, Yang Gu, Xianghua Yin. High serum tumor necrosis factor-alpha levels in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *PLOS ONE*. 2016;11:10:e0164021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164021>
 18. Zheng Peng, Yifan Sun, Xiaolan L, Hongyu Zhang, Chunming Liu, Shengming Dai. Interleukin-6 levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *PLOS ONE*. 2016;11:2:e0148531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148531>
 19. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers*. 2009;26:4:163-170. <https://doi.org/10.3233/DMA-2009-0627>
 20. Çakıroğlu Y, Vural F, Vural B. The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: association with obesity and IVF outcomes. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:8:899-907. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0446-4>
 21. Hauzman E, Murber A, Fancsovs P. Use of biochemical markers to predict the outcome of pregnancies conceived by in vitro fertilization. *Orv Hetil*. 2006;147:30:1409-1420.
 22. Nyalwidhe J, Burch T, Bocca S, Cazares L, Green-Mitchell S, Cooke M, Birdsall P, Basu G, Semmes OJ, Oehninger S. The search for biomarkers of human embryo developmental potential in IVF: a comprehensive proteomic approach. *Mol Hum Reprod*. 2013;19:4:250-263. <https://doi.org/10.1093/molehr/gas063>
 23. Sarapik A, Velthut A, Haller-Kikkatalo K, Faure GC, Béné MC, de Carvalho Bittencourt M, Massin F, Uibo R, Salumets A. Follicular proinflammatory cytokines and chemokines as markers of IVF success. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:606459.
 24. Wilke G, Hinney B, Rath W. CA-125 serum level in early pregnancy follow hMG/hCG stimulated and unstimulated cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1990;50:12:941-946. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1026396>
 25. Назаренко Т.А. *Стимуляция функции яичников*. М.: МЕДпресс. 2015;272. [Nazarenko TA. *Stimulation of ovarian function*. Moscow: MEDpress. 2015;272. (In Russ.)].
 26. Haoula Z, Shaw B, Daykin C. Validation of proteomic biomarkers previously found to be differentially expressed in women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30:3:213-216. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.871520>
 27. Mortada R, Kallail KJ, Dong F, Karakas S. HbA_{1c} in patients with polycystic ovary syndrome: a potential marker of inflammation. *J Reproduction & Infertility*. 2015;16:4:203-206.
 28. Simmonds MJ, Milne N, Ong K, Brotherton E, McNamee AP, Horobin J, Sabapathy S. Physical properties of blood are altered in young and lean women with polycystic ovary syndrome. *PLOS ONE*. 2016;11:11:e0167290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167290>
 29. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Участие белков семейства макроглобулинов в механизмах кроветворения. *Гематология и трансфузиология*. 2005;4:32-37. [Zorin NA, Zorina VN, Zorina RM. Participation of macroglobulin proteins in regulation of hemopoiesis. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2005;50:4:32-37. (In Russ.)].
 30. Arora S, Sinha K, Kolte S, Mandal A. Endocrinal and autoimmune linkage: Evidences from a controlled study of subjects with polycystic ovarian syndrome. *J Human Reprod Sci*. 2016;9:1:18-22. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.178636>
 31. Зорина В.Н., Трофименко Н.А., Архипова С.В., Зорин Н.А., Зорина Р.М. Альфа₂-макроглобулин, его комплексы с IgG и некоторые факторы гуморального иммунитета при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2006;1:22-27. [Zorina VN, Trofimenko NA, Arkhipova SV, Zorin NA, Zorina RM. Alpha₂-macroglobulin, its complexes with IgG and some factors of humoral immunity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya rhevmatologiya*. 2006;1:22-27. (In Russ.)].
 32. Hifsa Mobeen, Nadeem Afzal, Muhammad Kashif Polycystic Ovary syndrome may be an autoimmune disorder. *Scientifica*. 2016;Article ID 4071735:7. <https://doi.org/10.1155/2016/4071735>
 33. Wand B, Hao M, Yang G, Li Y, Guo Y. Follicular fluid soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE): a potential protective role in polycystic ovary syndrome. *G Assist Reprod Genet*. 2016;33:7:959-965. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0>

Поступила 05.06.17