

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ «ЛАНДШАФТ» ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: ЦИТОКИНОВАЯ СЕТЬ КАК ПРЕДИКТОР ИСХОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И МИШЕНЬ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Лапштаева А.В.¹,
Сычев И.В.²,
Вирясова А.А.¹,
Мармулева В.С.³,
Сычев Д.А.^{2,4}

¹ ФГБОУ ВО «Национальный
исследовательский Мордовский
Государственный Университет
им. Н.П. Огарёва» (430005, Республика
Мордовия, г. Саранск,
ул. Большевикская, д. 68, Россия)

² ФГБНУ «Российский научный центр
хирургии имени академика
Б.В. Петровского» (119435, г. Москва,
Абрикосовский пер., д. 2, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Ивановский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации (153012, Ивановская
область, г. Иваново, Шереметевский
проспект, д. 8, Россия)

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (125993,
г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1,
строение 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Лапштаева Анна Васильевна,
e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Несмотря на постоянное совершенствование проводимых программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), показатели успешной имплантации эмбриона и наступления клинической беременности сильно варьируют, а частота ранних потерь беременности остается значительной. Ключевая роль в имплантации и поддержании беременности принадлежит балансу цитокинов, нарушения которого выступают важным фактором риска неудач ВРТ.

Цель работы. Систематизировать современные представления о роли цитокиновой сети в наступлении и поддержании индуцированной беременности и оценить клиническую значимость цитокинового профиля как инструмента для прогнозирования и потенциальной коррекции репродуктивных неудач. Материалом для анализа послужили публикации, индексированные в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и в отечественной базе данных РИНЦ, глубина поиска составила 5 лет (2020–2025 г.).

Основные положения. Цитокиновая сеть — фундаментальный регулятор имплантации и поддержания индуцированной беременности. Дисбаланс в сторону провоспалительных (Th1) цитокинов, таких как TNF-α, IFN-γ, IL-1β, может являться наиболее значимым фактором неудач имплантации, ранних потерь беременности и осложнений беременности после процедуры ВРТ. Напротив, адекватный уровень противовоспалительных и иммунорегуляторных (Th2/Treg) цитокинов IL-10, TGF-β, IL-35, и адекватная активность Treg создают оптимальную среду для имплантации и развития эмбриона и коррелируют с благоприятными исходами. Персонализированный подход, основанный на выявлении цитокинового дисбаланса и его таргетной коррекции, включая иммуномодуляцию, применение факторов роста, внутриматочное введение Treg, представляет собой перспективную стратегию для повышения эффективности ВРТ и снижения частоты репродуктивных неудач.

Заключение. Результаты проанализированных исследований вносят существенный вклад в репродуктивную иммунологию, предлагая научно обоснованные подходы к повышению эффективности ВРТ и снижению частоты репродуктивных неудач через призму управления иммунным «ландшафтом» индуцированной беременности.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины, факторы роста, имплантация, материнско-фетальная толерантность, индуцированная беременность, экстракорпоральное оплодотворение, неудачи имплантации, бесплодие

Статья поступила: 10.11.2025
Статья принята: 26.03.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Лапштаева А.В., Сычев И.В., Вирясова А.А., Мармулева В.С., Сычев Д.А. Иммунологический «ландшафт» индуцированной беременности: цитокиновая сеть как предиктор исходов вспомогательных репродуктивных технологий и мишень для персонализированной терапии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.2

IMMUNOLOGICAL LANDSCAPE OF INDUCED PREGNANCY: CYTOKINE NETWORK AS PREDICTOR OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY OUTCOMES AND TARGET FOR PERSONALIZED THERAPY

Lapshtaeva A.V.¹,
Sychev I.V.²,
Viryasova A.A.¹,
Marmyleva V.S.³,
Sychev D.A.^{2,4}

¹ National Research Mordovia State University (Bolshevistskaya St., 68, Saransk 430005, Russian Federation)

² Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B. V. Petrovsky (Abrikosovsky Lane, 2, Moscow 1194352, Russian Federation)

³ Ivanovo State Medical University (Sheremetevsky Prospekt, 8, Ivanovo 1530128, Russian Federation)

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Barrikadnaya Street, 2/1, Building 1, Moscow 125993, Russian Federation)

Corresponding author:

Anna V. Lapshtaeva,
e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

RESUME

Despite the continuous improvement of ongoing assisted reproductive technologies (ART programs), the rates of successful embryo implantation and clinical pregnancy vary greatly, and the frequency of early pregnancy losses remains significant. A key role in implantation and maintenance of pregnancy belongs to the balance of cytokines, disorders of which are an important risk factor for the failure of ART.

The aim of the work is to systematize modern ideas about the role of the cytokine network in the onset and maintenance of induced pregnancy and to assess the clinical significance of the cytokine profile as a tool for predicting and potentially correcting reproductive failures. The material for the analysis was publications indexed in the international databases as Web of Science, Scopus, PubMed and domestic database as RSCI, the search depth was 5 years (2020–2025).

Main provisions. The cytokine network is a fundamental regulator of implantation and maintenance of induced pregnancy. The imbalance towards proinflammatory (Th1) cytokines such as TNF- α , IFN- γ , IL-1 β may be the most significant factor in implantation failures, early pregnancy losses, and pregnancy complications after ART. In contrast, adequate levels of anti-inflammatory and immunoregulatory (Th2/Treg) cytokines IL-10, TGF- β , IL-35, and adequate Treg activity create an optimal environment for embryo implantation and development, and correlate with favorable outcomes. A personalized approach based on the detection of cytokine imbalance and its targeted correction, including immunomodulation, the use of growth factors, intrauterine administration of Treg, represents a promising strategy to increase the effectiveness of ART and reduce the frequency of reproductive failures.

Conclusion. The results of the analyzed studies make a significant contribution to reproductive immunology, offering scientifically based approaches to improve the effectiveness of ART and reduce the frequency of reproductive failures through the prism of managing the immune landscape of induced pregnancy.

Keywords: cytokines, interleukins, growth factors, implantation, maternal-fetal tolerance, induced pregnancy, in vitro fertilization, implantation failures, infertility

Received: 10.11.2025

Accepted: 26.03.2026

Published: 22.05.2026

For citation: Lapshtaeva A.V., Sychev I.V., Viryasova A.A., Marmyleva V.S., Sychev D.A. Immunological landscape of induced pregnancy: cytokine network as predictor of assisted reproductive technology outcomes and target for personalized therapy. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 12–23. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.2

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BPT – вспомогательные репродуктивные технологии;
 СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников;
 СПКЯ – синдром поликистозных яичников;
 ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение;
 CCL2 – СС-мотив хемокинового лиганда 2;
 CXCL10 – интерферон- γ -индуцируемый белок-10;
 ER α /ER β – рецептор эстрогена α/β ;
 FOXP3⁺ – положительный маркер для регуляторных Т-клеток;
 GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор;
 GPER – эстрогеновый рецептор, сопряженный с G-белком;
 IFN- γ – интерферон- γ ;
 IL – интерлейкин;
 IL-1R1/IL-1R2 – рецептор интерлейкина-1 типа 1/2;
 IL-1Ra – рецепторный антагонист интерлейкина-1;
 M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор;
 NK-клетки – натуральные киллеры;
 NLRP3 – криопирин;
 TGF- β – трансформирующий фактор роста- β ;
 Th1 – Т-хелпер 1 типа;
 Th2 – Т-хелпер 2 типа;
 Th17 – Т-хелпер 17 типа;
 TNF- α – фактор некроза опухоли- α ;
 Treg – регуляторные Т-лимфоциты;
 VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный процесс сопряжен со значительной гормонально-обусловленной трансформацией иммунного статуса материнского организма. Данная перестройка направлена на формирование оптимальных условий для развития полуаллогенного плодного яйца при одновременном сохранении эффективной защиты от патогенных микроорганизмов. Инициация иммунологического распознавания беременности запускает каскад системных и локальных адаптационных изменений в работе иммунитета, кульминацией которых становится формирование феномена материнско-фетальной толерантности [1-4].

Существенные изменения пропорций и функционального состояния эндометриальных эффекторов в синхронизации с гормональными сдвигами, являются неотъемлемой частью подготовки эндометрия к имплантации эмбриона [5-7]. Биологическая функция цитокинов при имплантации эмбриона включает координацию реципрокного взаимодействия бластоцисты и слизистой оболочки матки. Указанные сигнальные молекулы регулируют инвазивную и митотическую активность трофобластных клеток, являясь центральными регуляторами плацентации [3]. Наряду с этим, профиль экспрессии цитокинов, регистрируемый как на системном уровне, так и в локальной

маточно-плацентарной области, является ключевым фактором, детерминирующим способность эмбриона к избеганию иммунного отторжения материнским организмом.

Достижения в области BPT, включая ЭКО и контролируемую овариальную стимуляцию, предоставили возможность преодолеть бесплодие. Однако, согласно современным данным, успешность этих методов остается ограниченной, а риски некоторых акушерских осложнений, таких как неудачи имплантации, ранние потери беременности, преэклампсия, выше по сравнению с естественным зачатием. Ключевым фактором, определяющим успех любой беременности, является сложное взаимодействие между развивающимся эмбрионом и материнской иммунной системой, которое должно сместиться от иммунного ответа к состоянию избирательной толерантности [1-3]. Цитокины, представляющие собой небольшие сигнальные белки, секретируемые иммунными (Т-лимфоциты, макрофаги, NK-клетки) и неиммунными (эндометрий, трофобласт) клетками, являются одними из ключевых регуляторов данного процесса. Доказано, что цитокины контролируют процессы имплантации (рецептивность эндометрия, аппозиция, адгезия и инвазия бластоцисты), плацентации (ангиогенез, инвазия трофобласта, ремоделирование спиральных артерий), иммунной толерантности (подавление материнских иммунных реакций, направленных против плода, при сохранении защиты от патогенов) [1-3]. При проведении циклов BPT, уровни различных цитокинов, хемокинов и иммунных факторов претерпевают динамические колебания, обусловленные гормональным влиянием на рецепторы иммунных клеток [1].

Процедуры BPT, включая стимуляцию суперовуляции яичников, манипуляции с гаметам и эмбрионами, а также перенос эмбрионов в среду, потенциально отличающуюся от естественной по гормональному и иммунному профилю, могут существенно влиять на тонко сбалансированную цитокиновую сеть эндометрия, а также оказывать системное действие [1, 3, 6]. Гормональные колебания, особенно высокие уровни эстрадиола, характерные для стимулированных циклов, непосредственно модулируют экспрессию цитокинов и хемокинов как стромальными, так и иммунными клетками эндометрия, нарушая естественную синхронизацию, необходимую для рецептивности эндометрия, так называемого «имплантационного окна» и последующей плацентации. Особое значение приобретает баланс между цитокинами провоспалительного (преимущественно Th1-типа – IFN- γ , TNF- α , и Th17-типа – IL-17) и противовоспалительного (Th2-типа – IL-4, IL-10, и Treg-ассоциированными – TGF- β , IL-35) типов. Успешная беременность ассоциирована со сдвигом в сторону Th2-ответа, в то время как нарушение этого баланса в сторону Th1-ответа часто наблюдается при неудачных имплантациях и ранних потерях беременности, особенно в контексте BPT [1, 5] и осложнений беременности [1, 2, 5]. Предполагается, что стимуляция яичников может по-разному

влиять на цитокиновый профиль эндометрия и периферической крови и может объяснять различия в исходах между циклами со свежими и криоконсервированными эмбрионами [5, 7]. На сегодняшний день, исследование профиля цитокинов в сыворотке крови, фолликулярной жидкости или среде культивирования эмбрионов рассматривается как потенциальный прогностический маркер успешности имплантации и течения беременности после ВРТ.

Несмотря на растущее понимание роли цитокинов в репродуктивных процессах, специфика их регуляции, динамики и паттернов экспрессии именно в контексте индуцированной беременности изучены недостаточно [2, 3, 6, 7]. Так, остаются неясными вопросы о том, как различные протоколы стимуляции влияют на локальный и системный цитокиновый профиль, можно ли использовать цитокины в качестве прогностических биомаркеров исходов ВРТ и риска развития осложненной беременности, а также открывает ли понимание этих механизмов пути для новых иммуномодулирующих стратегий. Несмотря на значительное число проведенных исследований по данной проблеме, отсутствие систематизации результатов ранее проведенных исследований послужило основанием для данной работы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизировать современные представления о роли цитокиновой сети в наступлении и поддержании индуцированной беременности и оценить клиническую значимость цитокинового профиля как инструмента для прогнозирования и предупреждения репродуктивных неудач.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для анализа послужили источники научной литературы, индексированные в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и в отечественной базе данных РИНЦ. Отбор источников осуществлялся с использованием ключевых слов и их сочетаний на русском и английском языках: «цитокины» (“cytokines”), «индуцированная беременность» (“induced pregnancy”), «экстракорпоральное оплодотворение» (“*in vitro* fertilization”). Глубина поиска составила 5 лет (2020–2025 гг.). При отборе отечественных источников информации преимущество отдавалось результатам исследований, представленным в журналах, входящих в ядро РИНЦ. При отборе зарубежных публикаций предпочтение отдавалось журналам, индексированным в Web of Science и Scopus. Библиографический поиск по ключевому словосочетанию «цитокины + индуцированная беременность» выявил 3263 зарубежных и 1725 отечественных публикаций. Дальнейший поиск иностранных источников по ключевым словосочетаниям «цитокины + индуцированная

беременность + экстракорпоральное оплодотворение» показал 818 публикации. В базе данных РИНЦ в 2020–2025 гг. число публикаций по ключевому словосочетанию «цитокины + индуцированная беременность + экстракорпоральное оплодотворение» составило 115. Для написания аналитического обзора были отобраны и использованы 69 источников информации за последние 5 лет (63 – англоязычных и 6 – русскоязычных), информация из которых была структурирована в соответствии с задачами обзора. Критерии отбора статей, которые были выбраны для анализа: публикации за последние 5 лет (2020–2025); оригинальные клинические исследования, экспериментальные работы, систематические обзоры и метаанализы; фокус на оценке цитокинового профиля в контексте имплантации, плацентации или исходов беременности после применения ВРТ; наличие полного текста на русском или английском языке. Процедура отбора включала два этапа: первичный скрининг по заголовкам и аннотациям, а затем анализ полных текстов на соответствие критериям. Отбор проводился двумя авторами независимо, расхождения разрешались консенсусом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные группы цитокинов и их влияние на имплантацию в программах ВРТ

Известно, что протоколы ВРТ предполагают интенсивную гормональную стимуляцию, направленную на получение нескольких ооцитов. В результате такой стимуляции формируются супрафизиологические концентрации эстрадиола и эпигенетическая модификация генов, которые существенно нарушают естественную гормонально-иммунную синхронизацию, что оказывает прямое и опосредованное воздействие на цитокиновую сеть как на локальном, так и на системном уровне [8]. Эстрадиол модулирует активность иммунных клеток эндометрия через ядерные рецепторы ER α /ER β и мембранные рецепторы GPER. Высокие дозы экзогенных гонадотропинов индуцируют чрезмерную секрецию эстрадиола, которая может в 5–10 раз превышать уровни естественного цикла, приводя к провоспалительным сдвигам. Наблюдается повышение экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 стромальными клетками и макрофагами, особенно значимо увеличение продукции Т-лимфоцитами IL-17 и IFN- γ , что нарушает баланс в сторону провоспалительного фона [2, 9–12]. Одновременно снижается активность Treg-клеток и продукция противовоспалительных цитокинов IL-10, TGF- β . Экспериментально подтверждено уменьшение экспрессии FOXP3⁺ Treg в эндометрии пациенток после стимуляции по сравнению с естественным циклом [9–12]. Данные изменения коррелируют с гистологическими признаками асинхронного развития эндометрия и сокращением длительности «имплантационного окна».

Результаты проведенных исследований подтверждают, что различные схемы контролируемой

овариальной стимуляции по-разному влияют на цитокиновый профиль, так, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (длинный протокол) ассоциированы с более выраженным повышением IL-6 и TNF- α в периферической крови и эндометриальной ткани по сравнению с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (короткий протокол) [13]. В циклах со свежими эмбрионами на фоне гиперстимуляции отмечено значимое повышение сывороточных уровней провоспалительных IL-12 и IL-18, тогда как в циклах с переносом замороженных эмбрионов без стимуляции цитокиновый профиль ближе к естественному циклу с преобладанием IL-10 и TGF- β [9-12].

Среди факторов, оказывающих воздействие на цитокиновый профиль необходимо подчеркнуть, что такие лабораторные процедуры как интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, витрификация, длительное культивирование, индуцируют стресс-ответ в эмбрионах, приводящий к секреции эмбрионом провоспалительных факторов, что может менять микроокружение эндометрия. Так, например, повышение IL-8 в эндометриальном секрете коррелирует со снижением частоты имплантации [14].

Проводимая гормональная стимуляция приводит к генерализованной иммунной активации, что провоцирует увеличение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, IL-17 на фоне снижения противовоспалительного IL-10 [15]. Параллельно наблюдается повышение уровня хемокинов, таких как CXCL10 и CCL2, которые способствуют рекрутированию активированных Т-клеток и моноцитов в эндометрий. Наиболее выраженные изменения регистрируются у пациенток с СГЯ, где экстремальное повышение IL-6, VEGF и TNF- α служит маркером системного воспаления [16].

Таким образом, физиологический цитокиновый баланс, необходимый для рецептивности эндометрия, грубо нарушается под воздействием протоколов контролируемой овариальной стимуляции. Супрафизиологические дозы эстрадиола индуцируют провоспалительный сдвиг (рост TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IFN- γ) на фоне подавления противовоспалительного звена (IL-10, TGF- β) и снижения пула Treg-клеток в эндометрии. Это приводит к гистологической асинхронии и сокращению «имплантационного окна». Важно подчеркнуть, что различные протоколы стимуляции суперовуляции и стратегии переноса формируют различный иммунный контекст, что напрямую влияет на вероятность успешной имплантации. Успех имплантации в программах ВРТ определяется не отсутствием воспаления, а его строгой своевременностью. Цитокиновая сеть в «окне имплантации» должна работать как тонко настроенный оркестр: кратковременный провоспалительный импульс необходим для «вскрытия» слизистой оболочки матки, за которым должна незамедлительно следовать фаза иммунной адаптации. Таким образом, сама процедура ВРТ является мощным модулятором локального и системного иммунного ответа, что необходимо учитывать для оптимизации протоколов.

Роль ключевых провоспалительных (Th1) цитокинов в имплантации, развитии индуцированной беременности и ее осложнений

TNF- α вырабатывается активированными макрофагами, NK-клетками, Т-лимфоцитами, в низких концентрациях необходим для имплантации и ремоделирования сосудов. Гиперэкспрессия TNF- α связана с нарушением рецептивности эндометрия и индуцирует апоптоз клеток трофобласта, нарушая инвазию и плацентацию, а также ассоциирована с повышенным риском неудачи имплантации и ранних выкидышей после ЭКО [17]. Проведенные исследования подтверждают, что повышенный уровень TNF- α в сыворотке или перитонеальной жидкости у женщин с бесплодием коррелирует со снижением частоты наступления клинической беременности после ЭКО на 25 % и увеличением риска выкидыша на 110 % [17–19].

IFN- γ продуцируется активированными Th1-лимфоцитами и NK-клетками, подавляет инвазию трофобласта и ангиогенез, активирует цитотоксические реакции, потенциально опасные для эмбриона [20, 21]. Повышенные уровни IFN- γ в эндометрии и периферической крови ассоциированы с повторными неудачами имплантации и привычным невынашиванием беременности после ВРТ [20, 21]. В проведенном зарубежном исследовании с участием 159 пациенток, прошедших ЭКО, было продемонстрировано, что высокий уровень IFN- γ снижал частоту имплантации и удваивал риск потери беременности, при этом TNF- α не показал значимой связи с исходом беременности [20]. Высокие концентрации TNF- α и IFN- γ связаны с повышенным уровнем активированных NK-клеток, что может впоследствии оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию.

Компоненты системы IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1R1/IL-1R2, IL-1Ra) постоянно присутствуют в эндометрии на протяжении менструального цикла, их экспрессия, особенно IL-1 в строме, повышается в позднюю лютеиновую фазу, совпадая с «окном имплантации» [3]. IL-1 индуцирует воспалительно-подобный ответ, необходимый для ремоделирования тканей при имплантации и децидуализации, усиливает экспрессию молекул адгезии, способствуя прикреплению бластоцисты, других цитокинов, хемокинов и факторов роста таких как GM-CSF, эндотелин. IL-1 α и IL-1 β участвуют в росте фолликулов, овуляции, созревании эмбрионов, ангиогенезе, формировании иммунной толерантности [3]. Высокие уровни IL-1 α в сыворотке и IL-1 β в фолликулярной жидкости могут ассоциироваться с благоприятным исходом программ ЭКО [3, 22–24]. Однако, чрезмерную концентрацию IL-1 β , особенно индуцируемую контролируемой гиперстимуляцией яичников, связывают с повышенным риском ранних репродуктивных потерь после ЭКО, возможно, из-за чрезмерной инвазии трофобласта [3]. Избыток IL-1 β также ассоциирован с эндометриозом – частой причиной бесплодия, ухудшающей результаты ЭКО [23]. В исследовании Adamczak R. с соавт. концентрация IL-1 β была ниже в фолликулярной жидкости пациенток с успешным ЭКО [6].

IL-18 – цитокин, участвующий в созревании фолликула и овуляции. Согласно некоторым проведенным исследованиям, повышенные уровни IL-18 ассоциированы с СГЯ и неудачами имплантации [6, 23]. В проведенном исследовании было выявлено, что у женщин с эндометриозом уровень IL-18 в фолликулярной жидкости был значительно выше, чем у женщин с другими факторами бесплодия, повышение IL-18 шло параллельно с повышением IL-1 β и указывало на активацию инфламмосомы NLRP3 в яичниковом компартменте. Несмотря на повышение, не обнаружено корреляции между уровнями IL-18 в фолликулярной жидкости и такими исходами, как клиническая беременность или частота живорождения [23].

IL-6 секретируется гранулезными клетками яичника и играет важную роль в развитии фолликула, вызывая расширение комплекса кумулюс-ооцит и активируя экспрессию генов, связанных с овуляцией [25]. IL-6 является важнейшим фактором успешной беременности, его уровень низкий в пролиферативной фазе и значительно повышается в секреторную фазу менструального цикла [26]. Во время имплантации IL-6 вырабатывается эпителиальными и стромальными клетками эндометрия и индуцирует децидуализацию стромы матки. В своем обзоре Ali S. с соавт. продемонстрировали, что во время ранней имплантации противовоспалительные интерлейкины, такие как TGF- β и IL-10, снижались, а воспалительные реакции синхронизировали децидуализацию эндометрия [27]. Действительно, провоспалительные цитокины, такие как TNF α , IL-1 β , IL-6, высвобождаются из эмбриона и стромальных клеток и представляют собой сигнальные молекулы между матерью и эмбрионом во время ранней имплантации, инициируя инвазию трофобласта. Исследование подтвердило, что высокие уровни IL-6 в фолликулярной жидкости могут значительно улучшить скорость имплантации [28]. Добавление IL-6 в культуральную среду увеличило скорость бластуляции, стимулируя деление клеток, и выживаемость после криоконсервации за счет повышения устойчивости к тепловому шоку [29].

Противоречивы результаты исследований, посвященных взаимосвязи уровня IL-6 в фолликулярной жидкости и исхода ЭКО. Так, ряд авторов утверждают, что концентрация IL-6 в фолликулярной жидкости в диапазоне от 3,67 нг/мл до 10 нг/мл ассоциирована с благоприятным исходом ЭКО [26]. Уровни IL-6 положительно коррелировали с количеством комплексов кумулюс-ооцит, метафазы II и эмбрионов высшего качества, а также толщиной эндометрия и частотой имплантации [25]. Однако, в других исследованиях, уровень IL-6 в фолликулах отрицательно коррелировал с количеством эмбрионов и вероятностью забеременеть [30] или не было обнаружено значимого влияния уровней IL-6 на цикл ЭКО [31].

На основании вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что провоспалительные цитокины (Th1) играют в репродукции парадоксальную роль: в норме они обеспечивают имплантацию, но их избыток,

характерный для стимулированных циклов, нарушает инвазивную способность трофобласта, индуцирует апоптоз его клеток, активирует цитотоксические реакции против эмбриона, что ведет к его отторжению. Этот тонкий баланс между необходимостью и токсичностью определяет исход программы ВРТ. Метаанализы и клинические исследования последовательно демонстрируют корреляцию высоких уровней TNF- α и IFN- γ со снижением частоты наступления клинической беременности и повышением риска ранних потерь после ЭКО. Ситуация с IL-1 β и IL-6 более сложная: в физиологических концентрациях они критически важны для имплантации и раннего развития, однако их чрезмерная продукция, особенно на фоне гиперстимуляции или при эндометриозе, ассоциирована с осложнениями. Это подчеркивает принцип «баланса», а не просто «вредности» воспалительных медиаторов. Мониторинг уровня TNF- α в сыворотке крови перед переносом эмбриона может служить надежным фильтром для принятия решения о сегментации цикла и уходе в криопротоккол.

Наиболее значимые противовоспалительные и иммунорегуляторные (Th2/Treg) цитокины в исходах программ ВРТ

IL-10 представляет собой ключевой противовоспалительный цитокин, продуцируемый Treg, Th2-клетками, макрофагами, который подавляет синтез провоспалительных цитокинов [6, 15, 25]. В свою очередь, IL-10 стимулирует развитие Treg-клеток, критически важных для материнской толерантности. Повышенные уровни IL-10 в эндометрии и сыворотке ассоциированы с успешной имплантацией и прогрессированием беременности после ЭКО [32]. Ретроспективное исследование 149 пациенток, посвященное оценке связи уровней сывороточных цитокинов до стимуляции, продемонстрировало, что соотношение между IL-6 и IL-10 было выше у женщин с низким овариальным ответом (2,15 против 1,55; $p = 0,035$) [32]. Другое исследование показало, что соотношение IL-10/TNF- $\alpha > 0,15$ в сыворотке в день переноса эмбриона предсказывало успешную имплантацию с чувствительностью 85 % и специфичностью 76 % [11]. Анализ уровня IL-10 в фолликулярной жидкости ооцитов, из которых были получены эмбрионы высокого качества продемонстрировал высокие уровни цитокина [33]. Однако не был обнаружен прогностический потенциал IL-10 в плане исхода ЭКО [34].

IL-4 – противовоспалительный цитокин, который продуцируется Th2-клетками и подавляет Th1-ответ, способствует дифференцировке В-клеток, продуцирующих «блокирующие» антитела. Согласно проведенным исследованиям, адекватный уровень IL-4 важен для поддержания иммунного баланса в пользу сохранения беременности [32, 35]. В исследовании случай-контроль 20 пациенток с положительным тестом на беременность и 20 с отрицательным тестом на беременность после ЭКО было показано, что концентрация высокочувствительного IL-4 была значительно выше

у пациенток с положительным тестом на беременность, чем у пациенток с отрицательным результатом [36].

TGF- β продуцируется Treg, стромальными клетками эндометрия, трофобластом и представляет собой мощный иммуносупрессор, ингибирующий пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов. TGF- β стимулирует инвазию трофобласта и ангиогенез [37–39]. Проведенные исследования показали, что снижение экспрессии TGF- β в эндометрии наблюдается при повторных неудачах имплантации и привычном невынашивании беременности [37, 38, 40]. TGF- β вызывает ангиогенез посредством индукции и секреции VEGF, опосредованных фолликулярными гранулезными клетками [41], и как предполагается, может быть маркером грозного осложнения контролируемой стимуляции супероолюции – СГЯ [39].

IL-35. В последнее время все большее внимание исследователей привлекает этот иммунорегуляторный цитокин, продуцируемый Treg-клетками, который рассматривается как перспективный прогностический маркер и терапевтическая мишень. Известно, что у женщин с индуцированной беременностью после ЭКО уровень цитокина был выше. Сниженные уровни IL-35 ассоциированы с повторными неудачами имплантации и привычным невынашиванием [42].

Таким образом, успешная имплантация и прогрессирование беременности после ВРТ тесно связаны с доминированием противовоспалительного и иммунорегуляторного профиля. Цитокины IL-10, TGF- β и IL-35 создают иммуносупрессивную среду, способствующую формированию материнско-фетальной толерантности. Они подавляют избыточный Th1/Th17-ответ, стимулируют дифференцировку и активность Treg-клеток и поддерживают инвазию трофобласта. Клинические данные указывают, что благоприятные исходы ЭКО коррелируют с более высокими уровнями этих цитокинов в сыворотке, фолликулярной жидкости и эндометрии. Особенно перспективным представляется использование соотношений цитокинов (например, IL-6/IL-10 или IFN- γ /IL-4) в качестве прогностических биомаркеров. Однако для внедрения в рутинную практику необходима стандартизация методов оценки и определение четких референсных значений. Можно предположить, что терапевтические стратегии будущего в ВРТ будут сосредоточены не на подавлении иммунитета, а на активной стимуляции Treg-звена для формирования истинной материнско-фетальной толерантности.

Роль некоторых факторов роста в исходах программ ВРТ

VEGF представляет собой ключевой ангиогенный фактор, крайне важный для васкуляризации желтого тела, развития эндометрия и плацентации. Согласно результатам исследований, его дисрегуляция связана с повторными неудачами имплантации, СГЯ и преэклампсией, что может влиять на исходы ВРТ [43–46]. Согласно данным некоторых исследований, VEGF признан ключевым фактором, вызывающим повышенную проницаемость капилляров при СГЯ, уровень VEGF

в сыворотке напрямую коррелирует с тяжестью синдрома [43]. Более высокий уровень этого маркера наблюдался в сыворотке пациентов с плохим яичниковым ответом на стимуляцию гонадотропинами, но и был предиктором неблагоприятных исходов программ ЭКО [47].

GM-CSF стимулирует развитие и функцию трофобласта, способствуя имплантации и плацентации [48]. Часть проведенных исследований продемонстрировали, что его добавление в культуральную среду эмбрионов в некоторых случаях улучшало исходы ЭКО, однако имеющиеся данные все еще остаются противоречивыми и требуют дополнительного изучения [48–51]. Стоит отметить результаты исследования, которое показало, что лечение препаратами GM-CSF приводит к увеличению количества Treg в периферической крови у женщин с рецидивирующими неудачами имплантации [52].

M-CSF регулирует пролиферацию, дифференцировку и выживание макрофагов, поддерживает рост и пролиферацию клеток вневорсинчатого трофобласта, играет важную роль в имплантации эмбриона в матку и последующем росте плаценты [53–55]. Уменьшение количества клеток или плохое развитие трофобласта могут вызывать изменения в структуре плаценты и функции транспорта питательных веществ, что приводит к потере беременности или нарушению ее развития [54]. M-CSF является эмбриотрофическим фактором – способствует развитию бластоцисты, увеличивая количество бластных клеток и экспрессию генов [56]. У женщин с трубно-перитонеальным бесплодием была выявлена взаимосвязь концентрации M-CSF с наступлением беременности после ЭКО [57].

Исходя из представленных данных, такие факторы роста как VEGF, GM-CSF и M-CSF выступают критическими связующими звеньями между ангиогенезом, иммунной регуляцией и развитием трофобласта. Их роль амбивалентна: с одной стороны, они необходимы для нормальной плацентации и улучшения качества эмбрионов *in vitro*, с другой — их дисрегуляция является центральным звеном в патогенезе серьезных осложнений ВРТ, прежде всего, СГЯ. Применение GM-CSF в культуральных средах демонстрирует противоречивые результаты, что указывает на необходимость строгого отбора пациенток для такой терапии. Таким образом, факторы роста представляют собой не только терапевтические мишени, но и важные маркеры риска, требующие тщательного мониторинга в ходе стимуляции. На наш взгляд, использование таргетных препаратов на основе факторов роста — это наиболее перспективное направление клинической фармакологии в гинекологии, позволяющее восстановить рецептивность матки там, где классическая гормональная терапия бессильна.

Следует выделить следующие **факторы, влияющие на цитокиновый профиль при ВРТ:**

- Гормональная стимуляция, высокие дозы гонадотропинов могут вызывать провоспалительный сдвиг, снижая уровни противовоспалительных цитокинов.

- Некоторые этапы ВРТ – пункция фолликулов, перенос эмбрионов сопровождаются механическим стрессом, потенцирующим локальное воспаление.
- СПКЯ, который характеризуется хроническим низкоуровневым воспалением (повышенные TNF- α , IL-6), ухудшает качество ооцитов и рецептивность эндометрия.
- Эндометриоз, с ярко выраженным провоспалительным профилем в очагах и перитонеальной жидкости (высокие TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), снижает шансы на успех ЭКО.
- Аутоиммунные состояния, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и другие, обусловленные Th1-сдвигом, связаны с повышенным риском потерь беременности после ВРТ.
- При ожирении, выделяемые адипокины (лептин, резистин) усиливают провоспалительный фон (TNF- α , IL-6), ухудшая результаты ВРТ.

Роль цитокинов в поддержании индуцированной беременности

Доказано, что на раннем этапе имплантации, доминирование Th1-типа и супрафизиологические уровни провоспалительных цитокинов создают провоспалительную среду, токсичную для эмбриона и трофобласта, подавляя инвазию трофобласта и нарушая «диалог» между эмбрионом и эндометрием, приводя к срыву имплантации и ранним выкидышам [58, 59]. Наряду с этим, преобладание Th17-типа усиливает воспаление, способствуя нейтрофильной инфильтрации, нарушениям регуляции иммунного ответа в эндометрии с последующим развитием нарушения рецептивности эндометрия и неудачи имплантации [60, 61]. Дефицит Treg ведет к неадекватной активации цитотоксических иммунных реакций против эмбриона, что приводит к отторжению эмбриона и повторным неудачам имплантации [32, 62, 63].

Дисбаланс цитокинов, продуцируемых Th1, Th2, Th17, Treg также играет значимую роль в развитии осложнений на следующем этапе – плацентации. Преобладание Th1/Th17-типов приводит к длительному воспалению, которое повреждает развивающуюся плаценту, нарушает инвазию трофобласта и ремоделирование спиральных артерий приводя к плацентарной недостаточности [59–61, 64]. На позднем этапе дефицит Treg приводит к неспособности подавить избыточное воспаление и обеспечить иммунную толерантность на протяжении беременности, в результате возрастает риск развития преэклампсии, плацентарной недостаточности и задержки роста плода, преждевременных родов, поздних выкидышей [38, 39, 62, 63]. Цитокины Th2-типа считаются «протективным» ответом при беременности, а относительный дефицит Th2 нарушает баланс в пользу провоспалительных Th1/Th17, лишая защиты, приводя к ухудшению приведенных ранее проблем [32, 35, 39].

Таким образом, нарушение цитокинового баланса на этапе имплантации имеет долгосрочные последствия для всего гестационного процесса. Персистирующий

провоспалительный фон (Th1/Th17) и дефицит Treg опосредованной регуляции создают основу для патологии плацентации — недостаточной инвазии трофобласта и нарушения ремоделирования спиральных артерий. Это, в свою очередь, является ключевым патогенетическим звеном в развитии поздних осложнений, таких как преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды. Следовательно, оценка цитокинового профиля — это не только инструмент прогноза имплантации, но и возможность раннего выявления пациенток группы высокого риска по акушерским осложнениям. Это открывает путь к превентивной таргетной иммуномодулирующей терапии, направленной на коррекцию дисбаланса еще до наступления беременности или на ее самых ранних сроках. В современной клинической практике анализ цитокинового профиля имеет высокий потенциал диагностического и прогностического применения и может быть использован для выявления скрытого иммунного дисбаланса, который является причиной неудач имплантации и риска акушерских осложнений (преэклампсия, задержка роста плода, выкидыш), оценки вероятности успеха беременности (имплантация, клиническая беременность, живорождение) и риска развития осложнений на основе специфических соотношений цитокинов (например, IL-6/IL-10, IL-17A/TGF- β 1, IFN- γ /IL-4) в сыворотке крови, фолликулярной жидкости или эндометрии [61, 64–66]. Таким образом, персонализированный подход, основанный на выявлении цитокинового дисбаланса и его последующей таргетной коррекции, представляет собой перспективную стратегию для повышения эффективности ВРТ. Локальная иммуномодуляция в виде внутриматочного введения факторов роста, цитокинов или Treg для улучшения рецептивности эндометрия рассматривается как метод оптимизации «окна имплантации» [65–68]. Ранняя коррекция дисбаланса позволит проводить эффективную профилактику осложнений у пациенток группы риска, а дальнейшая разработка и развитие наноносителей для доставки препаратов строго к мишени (эндометрий, плацента) приведет к минимизации системных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитокиновая сеть является фундаментальным регулятором исхода ВРТ и индуцированной беременности. Ее индивидуальный профиль у конкретной пациентки определяет «иммунологический ландшафт» для эмбриона, прогнозируя не только вероятность имплантации, но и риски последующих осложнений. Дисбаланс в сторону провоспалительных цитокинов может являться наиболее значимым патогенетическим фактором неудач имплантации, ранних потерь беременности и осложнений беременности после процедуры ВРТ. Напротив, адекватный уровень противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов создает оптимальную среду для имплантации и развития эмбриона. Понимание индивидуального

цитокинового статуса пациентки, особенно в контексте сопутствующих факторов (СПКЯ, эндометриоз, аутоиммунные заболевания, ожирение, стресс), открывает перспективы для персонализированного подхода в репродуктивной медицине. Цитокины представляют собой перспективные биомаркеры для выявления иммунных причин репродуктивных неудач и прогнозирования рисков, но требуют стандартизации для рутинного применения. Дальнейшие исследования в сфере изучения цитокинов как прогностических биомаркеров и разработка таргетных иммуномодулирующих стратегий является одним из самых динамично развивающихся направлений в репродуктивной иммунологии и направлено на повышение эффективности программ ВРТ.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alanazi H, Zhang Y, Fatunbi J, Luu T, Kwak-Kim J. The impact of reproductive hormones on T cell immunity; normal and assisted reproductive cycles. *J Reprod Immunol*. 2024; 165: 104295. doi: 10.1016/j.jri.2024.104295
- Farshchi M, Abdollahi E, Saghafi N, Hosseini A, Fallahi S, Rostami S, et al. Evaluation of Th17 and Treg cytokines in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Clin Transl Res*. 2022; 8(3): 256-265.
- Лапштаева А.В., Данилова Я.А. Роль цитокинов семейства IL-1 в имплантации и развитии ЭКО-индуцированной беременности. *Бюллетень науки и практики*. 2021; 7(1): 166-177. [Lapshataeva A, Danilova Ya. Role of Cytokines of the IL-1 Family in Implantation and Development of Induced Pregnancy. *Bulletin of Science and Practice*. 2021; 7(1): 166-177. (In Russ.)] doi: 10.33619/2414-2948/62/17
- Богданова И.М., Артемьева К.А., Болтовская М.Н., Низяева Н.В., Куликов И.А. Функциональная избыточность цитокинов при беременности. *Проблемы репродукции*. 2024; 30(6): 73-80. [Bogdanova IM, Artemieva KA, Boltovskaya MN, Nizyaeva NV, Kulikov IA. Functional cytokine redundancy in pregnancy. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024; 30(6): 73-80. (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro20243006173
- Lan Y, Li Y, Yang X, Lei L, Liang Y, Wang S. Progesterone-induced blocking factor-mediated Th1/Th2 balance correlates with fetal arrest in women who underwent *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Clin Immunol*. 2021; 232: 108858. doi: 10.1016/j.clim.2021.108858
- Adamczak R, Ukleja-Sokołowska N, Lis K, Bartuzi Z, Dubiel M. Progesterone-induced blocking factor 1 and cytokine profile of follicular fluid of infertile women qualified to *in vitro* fertilization: The influence on fetus development and pregnancy outcome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022; 36: 3946320221111134. doi: 10.1177/03946320221111134
- Tu YA, Chou CH, Yang PK, Shun CT, Wen WF, Tsao PN, et al. Intentional endometrial injury enhances angiogenesis through increased production and activation of MMP-9 by TNF- α and MMP-3 in a mouse model. *Mol Hum Reprod*. 2021; 27(10): gaab055. doi: 10.1093/molehr/gaab055
- Davidova N, Pkhaladze L, Kvashilava N, Barbakadze L, Khomasuridze A. Early pregnancy loss: investigating the role of progesterone-induced blocking factor. *Georgian Med News*. 2024; (349): 120-125.
- Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. *Front Immunol*. 2021; 12: 717808. doi: 10.3389/fimmu.2021.717808
- Munro SK, Balakrishnan B, Lissaman AC, Gujral P, Ponnampalam AP. Cytokines and pregnancy: Potential regulation by histone deacetylases. *Mol Reprod Dev*. 2021; 88(5): 321-337. doi: 10.1002/mrd.23430
- Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol*. 2020; 11: 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025
- Rao VA, Kurian NK, Rao KA. Cytokines, NK cells and regulatory T cell functions in normal pregnancy and reproductive failures. *Reprod Immunol*. 2023; 89(2): e13667. doi: 10.1111/aji.13667
- Kaponis A, Chatzopoulos G, Paschopoulos M, Georgiou I, Paraskevaidis V, et al. Ultralong administration of gonadotropin-releasing hormone agonists before *in vitro* fertilization improves fertilization rate but not clinical pregnancy rate in women with mild endometriosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2020; 113(4): 828-835. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.018
- Vilotić A, Nacka-Aleksić M, Pirković A, Bojić-Trbojević Ž, Dekanski D, Jovanović Krivokuća M. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Mol Sci*. 2022; 23(23): 14574. doi: 10.3390/ijms232314574
- He Y, Li R, Yin J, Yang Z, Wang Y, Chen L, et al. Influencing of serum inflammatory factors on IVF/ICSI outcomes among PCOS patients with different BMI. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1204623. doi: 10.3389/fendo.2023.1204623
- Alhilali MJ, Parham A, Attaranzadeh A, Amirian M, Azizzadeh M. Prognostic role of follicular fluid tumor necrosis factor alpha in the risk of early ovarian hyperstimulation syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1): 691. doi: 10.1186/s12884-020-03379-9
- Dai FF, Hu M, Zhang YW, Zhu RH, Chen LP, Li ZD, et al. TNF- α /anti-TNF- α drugs and its effect on pregnancy outcomes. *Expert Rev Mol Med*. 2022; 24: e26. doi: 10.1017/erm.2022.18
- Eddy AC, Rajakumar A, Spradley FT, Granger JP, Rana S. Luteolin prevents TNF- α -induced NF- κ B activation and ROS production in cultured human placental

explants and endothelial cells. *Placenta*. 2024; 145: 65-71. doi: 10.1016/j.placenta.2023.12.004

19. Presicce P, Cappelletti M, Senthamaraiannan P, Ma F, Morselli M, Jackson CM, et al. TNF-Signaling Modulates Neutrophil-Mediated Immunity at the Feto-Maternal Interface During LPS-Induced Intrauterine Inflammation. *Front Immunol*. 2020; 11: 558. doi: 10.3389/fimmu.2020.00558

20. Aberšek N, Tsiartas P, Soucek O, Andrys C, Musilova I, Jacobsson B, et al. Characterizing of intra-amniotic inflammatory changes associated with chronic inflammation in the placenta marked by elevated amniotic fluid interferon gamma-induced protein 10 (IP-10) in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2024; 296: 292-298. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.03.006

21. Gai X, Chi H, Zeng L, Cao W, Chen L, Zhang C, et al. Impact of Positive Interferon-Gamma Release Assay on IVF-ET Pregnancy Outcomes in Infertile Patients with Untreated Prior Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 749410. doi: 10.3389/fmed.2021.749410

22. Pathak M, Vani V, Sharma S, Seshagiri PB. Expression of IL-1 β and implantation serine proteases is required for mouse blastocyst hatching. *Reproduction*. 2021; 161(2): 123-133. doi: 10.1530/REP-20-0376

23. Fonseca BM, Pinto B, Costa L, Felgueira E, Rebelo I. Increased expression of NLRP3 inflammasome components in granulosa cells and follicular fluid interleukin(IL)-1beta and IL-18 levels in fresh IVF/ICSI cycles in women with endometriosis. *Assist Reprod Genet*. 2023; 40(1): 191-199. doi: 10.1007/s10815-022-02662-2

24. Лапштаева А.В., Сычев И.В., Гончарова Л.Н. Лабораторные предикторы наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(5): 291-296. [Lapshtaeva AV, Sychev IV, Goncharova LN. Laboratory predictors of pregnancy *in vitro* fertilization. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021; 66(5): 291-296 (In Russ.)]. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-291-296

25. Yang J, Yang X, Yang H, Bai Y, Zha H, Jiang F, et al. Interleukin 6 in follicular fluid reduces embryo fragmentation and improves the clinical pregnancy rate. *Assist Reprod Genet*. 2020; 37(5): 1171-1176. doi: 10.1007/s10815-020-01737-2

26. Stojanovic Gavrilovic AZ, Cekovic JM, Parandilovic AZ, Nikolov AB, Sazdanovic PS, et al. IL-6 of follicular fluid and outcome of *in vitro* fertilization. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(29): e29624. doi: 10.1097/MD.00000000000029624

27. Ali S, Majid S, Ali MN, Taing S, Rehman MU, Arafa A. Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss. *Int Immunopharmacol*. 2021; 90: 107118. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107118

28. Molka B, Gwladys B, Dorian B, Lucie M, Mustapha B, Rosalie C, et al. Follicular Fluid Growth Factors and Interleukin Profiling as Potential Predictors of IVF Outcomes. *Front Physiol*. 2022; 13: 859790. doi: 10.3389/fphys.2022.859790

29. Stoecklein KS, Ortega MS, Spate LD, Murphy CN, Prather RS. Improved cryopreservation of *in vitro* produced bovine embryos using FGF2, LIF, and IGF1. *PLoS One*. 2021; 16(2): e0243727. doi: 10.1371/journal.pone.0243727

30. Li X, Li C, Yang J, Lin M, Zhou X, Su Z, et al. Associations of the levels of adipokines and cytokines in individual follicles with *in vitro* fertilization outcomes in women with different ovarian reserves. *Ovarian Res*. 2025; 18(1): 11. doi: 10.1186/s13048-025-01594-6

31. Ozgu-Erdinc AS, Gozukara I, Kahyaoglu S, Yilmaz S, Yumusak OH, Yilmaz N, et al. Is there any role of interleukin-6 and high sensitive C-reactive protein in predicting IVF/ICSI success? A prospective cohort study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021; 43(1): 35-40. doi: 10.1515/hmbci-2021-0039

32. Hortal M, Fabregat A, Lledo B, Ortiz JA, Moliner B, et al. IL-6/IL-10 and IL-1 β /IL-4 ratios associated with poor ovarian response in women undergoing *in-vitro* fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023; 280: 68-72. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.11.012

33. Artini PG, Scarfò G, Marzi I, Fusi J, Obino ME, et al. Oxidative Stress-Related Signaling Pathways Predict Oocytes' Fertilization *In Vitro* and Embryo Quality. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(21): 13442. doi: 10.3390/ijms232113442

34. İlhan G, Bacanakgil BH, Vuruşkan AK, Eken MK, Karasu AFG, Bilgiç BE, et al. The effect of individual oocyte matched follicular fluid oxidant, antioxidant status, and pro- and anti-inflammatory cytokines on IVF outcomes of patients with diminished ovarian reserve. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(4): e32757. doi: 10.1097/MD.00000000000032757

35. Pantos K, Grigoriadis S, Maziotis E, Pistola K, Xystra P, et al. The Role of Interleukins in Recurrent Implantation Failure: A Comprehensive Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(4): 2198. doi: 10.3390/ijms23042198

36. Adamczak R, Ukleja-Sokołowska N, Lis K, Bartuzi Z, Dubiel M. Concentrations of matrix metalloproteinase 9, interleukin 4, and interleukin 8 in follicular fluid, and the results of *in vitro* fertilization. *J Int Med Res*. 2022; 50(9): 3000605221125641. doi: 10.1177/03000605221125641

37. Huang Y, Li Z, Lin E, He P, Ru G. Oxidative damage-induced hyperactive ribosome biogenesis participates in tumorigenesis of offspring by cross-interacting with the Wnt and TGF- β 1 pathways in IVF embryos. *Exp Mol Med*. 2021; 53(11): 1792-1806. doi: 10.1038/s12276-021-00700-0

38. Massoud G, Spann M, Vaught KC, Das S, Dow M, et al. Biomarkers Assessing the Role of Cumulus Cells on IVF Outcomes: A Systematic Review. *J Assist Reprod Genet*. 2024; 41(2): 253-275. doi: 10.1007/s10815-023-02984-9

39. Dang X, Fang L, Jia Q, Wu Z, Guo Y, Liu B, et al. TGF- β 1 upregulates secreted protein acidic and rich in cysteine expression in human granulosa-lutein cells: a potential mechanism for the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Cell Commun Signal*. 2023; 21(1): 101. doi: 10.1186/s12964-023-01123-2

40. Farshchi M, Abdollahi E, Saghafi N, Hosseini A, Fallahi S, Rostami S, et al. Evaluation of Th17 and Treg cy-

tokines in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Clin Transl Res.* 2022; 8(3): 256-265.

41. Lai TH, Chen HT, Wu WB. TGFβ1 induces in-vitro and ex-vivo angiogenesis through VEGF production in human ovarian follicular fluid-derived granulosa cells during in-vitro fertilization cycle. *J Reprod Immunol.* 2021; 145: 103311. doi: 10.1016/j.jri.2021.103311

42. Jiang L, Wen L, Lv X, Tang N, Yuan Y. Comparative efficacy of intrauterine infusion treatments for recurrent implantation failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet.* 2025; 42(4): 1177-1190. doi: 10.1007/s10815-025-03436-2

43. Assani AD, Boldeanu L, Novac MB, Assani MZ, Siloși I, Boldeanu MV, et al. Angiogenic Imbalance in Pre-eclampsia: Profiling VEGF A, sFlt1, PlGF, and sFlt1/PlGF Ratios. *Int J Mol Sci.* 2026; 27(5): 2438. doi: 10.3390/ijms27052438

44. Elmi M, Ghandil P, Hemadi M, Birgani MT, Saberi A. Association of rs1570360 and rs2010963 in VEGF and rs2279744 in the MDM2 gene with Recurrent Implantation Failure in Iranian Women. *JBRA Assist Reprod.* 2023; 27(3): 342-347. doi: 10.5935/1518-0557.20220062

45. Wang S, Fang L, Cong L, Jia Q, Wu W, Zhao M, et al. The Therapeutic Potential of EGCG and Pro-EGCG in Mitigating Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Unraveling the Modulatory Mechanism through the VEGF Pathway. *Int J Biol Sci.* 2025; 21(7): 3045-3060. doi: 10.7150/ijbs.98653

46. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Улучшение процессов ангиогенеза и репродуктивных исходов у пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология.* 2021; 3: 145-152. [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Nugumanova OR. Improvement of angiogenesis and reproductive outcomes in patients with chronic endometritis. *Obstetrics and gynecology.* 2021; 3: 145-152. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2021.3.145-152

47. Perfilova VN, Muzyko EA, Tikhaeva KY, Kustova MV, Mukhina AV, et al. Assessment of VEGF and TNF-alpha levels in patients with an unexpectedly poor and suboptimal response during the treatment of infertility using ART methods. *Research Results in Pharmacology.* 2024; 10(2): 1-9. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.437

48. Armstrong S, MacKenzie J, Woodward B, Pacey A, Farquhar C. GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) supplementation in culture media for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7(7): CD013497. doi: 10.1002/14651858.CD013497.pub2

49. Rodriguez-Wallberg KA, Munding B, Ziebe S, Robertson SA. GM-CSF does not rescue poor-quality embryos: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301(5): 1341-1346. doi: 10.1007/s00404-020-05532-3

50. Choi JW, Kim SW, Kim HS, Kang MJ, Kim SA, et al. Effects of Melatonin, GM-CSF, IGF-1, and LIF in Culture Media on Embryonic Development: Potential Benefits of Individualization. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(2): 751. doi: 10.3390/ijms25020751

51. Sipahi M, Mümüşoğlu S, Coşkun Akçay N, Sever A, Yeğenoğlu H, Bozdağ G, et al. The impact of using culture media containing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on live birth rates in patients with a history of embryonic developmental arrest in previous *in vitro* fertilization cycles. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2021; 22(3): 181-186. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0168

52. Scarpellini F, Sbracia M. Modification of peripheric Treg and CD56^{bright}NK levels in RIF women after egg donation, treated with GM-CSF or placebo. *J Reprod Immunol.* 2023; 158: 103983. doi: 10.1016/j.jri.2023.103983

53. Sehgal A, Irvine KM, Hume DA. Functions of macrophage colony-stimulating factor (CSF1) in development, homeostasis, and tissue repair. *Semin Immunol.* 2021; 54: 101509. doi: 10.1016/j.smim.2021.101509

54. Ahmad SF, Duncan WC, Campbell LL, Beaty RE, Koscielniak M, Collins F, et al. Targeting colony stimulating factor-1 receptor signalling to treat ectopic pregnancy. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 15638. doi: 10.1038/s41598-020-72785-y

55. Zhao X, Yan L, Ji S, Zhang Y, Ha L, He C, et al. Colony-stimulating factor 1 positive (CSF1+) secretory epithelial cells induce excessive trophoblast invasion in tubal pregnancy rupture. *Cell Prolif.* 2023; 56(7): e13408. doi: 10.1111/cpr.13408

56. Bardos J, Fiorentino D, Longman RE, Paidas M. Immunological role of the maternal uterine microbiome in pregnancy: pregnancies pathologies and altered microbiota. *Front Immunol.* 2020; 10: 2823. doi: 10.3389/fimmu.2019.02823

57. Lapshtaeva AV, Sychev IV, Adamchik AI. CSF-1/CSF1R system as predictor of live birth after induced pregnancy. *Russian Journal of Immunology.* 2025; 28(3): 585-590. doi: 10.46235/1028-7221-17199-CCS

58. Liu Y, Li LM, Chen HQ, Feng T, Zhou WJ, Liu Y, et al. Experimental Study on the Characteristic Changes of the Immunological Microenvironment at the Maternal-Fetal Interface in IVF-ET Pregnancy. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2023; 54(2): 350-356. doi: 10.12182/20230160511

59. Jain M, Samokhodskaya L, Mladova E, Panina O. Mucosal biomarkers for endometrial receptivity: A promising yet underexplored aspect of reproductive medicine. *Syst Biol Reprod Med.* 2022; 68(1): 13-24. doi: 10.1080/19396368.2021.1985186

60. Xiang Y, Wang H, Ding H, Xu T, Liu X, Huang Z, et al. Hyperandrogenism drives ovarian inflammation and pyroptosis: A possible pathogenesis of PCOS follicular dysplasia. *Int Immunopharmacol.* 2023; 125(Pt A): 111141. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111141

61. Molka B, Gwladys B, Dorian B, Lucie M, Mustapha B, Rosalie C, et al. Follicular Fluid Growth Factors and Interleukin Profiling as Potential Predictors of IVF Outcomes. *Front Physiol.* 2022; 13: 859790. doi: 10.3389/fphys.2022.859790

62. Turienzo A, Lledó B, Ortiz JA, Morales R, Sanz J, Llácer J, et al. Prevalence of candidate single nucleotide polymorphisms on p53, IL-11, IL-10, VEGF and APOE in patients with repeated implantation failure (RIF) and pregnancy loss (RPL). *Hum Fertil (Camb).* 2020; 23(2): 117-122. doi: 10.1080/14647273.2018.1524935

63. Kaislasuo J, Simpson S, Petersen JF, Peng G, Aldo P, Lokkegaard E, et al. IL-10 to TNF α ratios throughout early first trimester can discriminate healthy pregnancies from pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol.* 2020; 83(1): e13195. doi: 10.1111/aji.13195
64. Wu L, Liu D, Fang X, Zhang Y, Guo N, Lu F, et al. Increased serum IL-12 levels are associated with adverse IVF outcomes. *J Reprod Immunol.* 2023; 159: 103990. doi: 10.1016/j.jri.2023.103990
65. Liu Y, Liu H, Li Z, Fan H, Yan X, Liu X, et al. The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Front Immunol.* 2021; 12: 685724. doi: 10.3389/fimmu.2021.685724
66. Ahmadi H, Fathi F, Karimi H, Amidi F, Mehdinejadani S, Moeini A, et al. Altered TH1, TH2, TH17 balance in assisted reproductive technology conceived mice. *J Reprod Immunol.* 2020; 139: 103117. doi: 10.1016/j.jri.2020.103117
67. Benkhalifa M, Joao F, Duval C, Montjean D, Bouricha M, Cabry R, et al. Endometrium Immunomodulation to Prevent Recurrent Implantation Failure in Assisted Reproductive Technology. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(21): 12787. doi: 10.3390/ijms232112787
68. İlhan G, Bacanakgil BH, Vuruşkan AK, Eken MK, Karasu AFG, Bilgiç BE, et al. The effect of individual oocyte matched follicular fluid oxidant, antioxidant status, and pro- and anti-inflammatory cytokines on IVF outcomes of patients with diminished ovarian reserve. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102(4): e32757. doi: 10.1097/MD.00000000000032757

Сведения об авторах

Лапштаева Анна Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский Государственный Университет им. Н.П. Огарёва»; e-mail: av_lapshstaeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4828-2476>

Сычев Иван Витальевич – научный сотрудник Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; e-mail: sychev_iv@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>

Вирясова Анастасия Алексеевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. А.П. Марусова ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский Государственный Университет им. Н.П. Огарёва»; e-mail: nastia.pankova2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3228-3880>

Мармулева Вероника Сергеевна – студентка 5 курса ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nauka.mvs@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-2886-197X>

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки, научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dimasychev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Information about the authors

Anna V. Lapshstaeva – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in Clinical Immunology and Allergology, National Research Mordovia State University; e-mail: av_lapshstaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4828-2476>

Ivan V. Sychev – Researcher at the Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy — World-class Center for Genomic Research, Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; e-mail: sychev_iv@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>

Anastasia A. Viryasova – Teaching assistant at the Department of obstetrics and gynecology named after prof. A.P. Marusov, National Research Mordovia State University; e-mail: nastia.pankova2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3228-3880>

Veronika S. Marmyleva – 5th year student of the Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nauka.mvs@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-2886-197X>

Dmitry A. Sychev – Dr. Sc. (Med.), Professor, member of the RAS, Honored Scientist, Scientific Director of the Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy – World-class Center for Genomic Research, Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: dimasychev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>