

DOI: 10.52705/2788-6190-2023-01-02

УДК 618.177-089.888.11:618.3:612.017]-036-07-08:616-055.2-022.8:613.88-071.1

Зміни в імунній системі у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі після прегравідарної підготовки перед програмою допоміжних репродуктивних технологій

О.І. Кротік

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: аналіз динаміки лабораторних показників функціонування імунної системи у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі до та після проведеної прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Проведено аналіз функціонування імунної системи у 247 жінок із безпліддям, які мали ІПСШ в анамнезі і планували взяти участь у програмі ДРТ: 115 жінкам проведено запропоновану нами прегравідарну підготовку, із них у 56 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до I групи й одержували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи; 132 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку, із них у 55 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до II групи й одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи.

Поглиблене імунологічне обстеження включало абсолютну кількість лейкоцитів та лімфоцитів крові, а також їх субпопуляцій: хелперів CD3+ CD4+; цитотоксичних Т-клітин CD3+ CD8+; активованих Т-лімфоцитів CD3+DR+; В-лімфоцитів CD19+; природних кілерів клітин CD16+, CD56+, CD50+.

Статистичне оброблення результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0».

Результати. При імунологічному контролі до початку підготовки до ДРТ в обох групах дослідження спостерігалась імунна дезадаптація і не зафіксовано достовірних змін по імунологічним показникам. Протягом вагітності в групі пацієнток, які отримували запропоновану нами прегравідарну підготовку, спостерігалось вірогідне зменшення ($p < 0,05$) імуnoreгуляторного коефіцієнту з 2,17 до 1,87 внаслідок адекватної корекції похідних імунологічних розладів порівняно з вагітними II групи (2,20–2,19).

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

У результаті запропонованої нами прегравідарної підготовки у 84,3% пацієнток І групи фіксували стимуляцію клітинної ланки імунітету, збільшилася фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів і кількість В-лімфоцитів, знизилася кількість імуноглобулінів М – $267,3 \pm 14,2$ mg% проти $257,7 \pm 12,7$ mg%; $p < 0,05$.

Висновки. Розроблення та впровадження ефективної прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ у жінок із ІПСШ в анамнезі та медикаментозна корекція протягом вагітності сприяє підвищенню адаптаційного компенсаторно-приспосувального потенціалу в імунному гомеостазі матері та перинатальній охороні плода.

Ключові слова: інфекції, що передаються статевим шляхом, прегравідарна підготовка, імунний гомеостаз.

Результативність допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) зумовлена причинами безпліддя, а також низкою індивідуальних факторів:

- анамнезу,
- якість підготовки партнерів до реалізації екстракорпорального запліднення,
- використання певної схеми стимулювання суперовуляції,
- гормональної підготовки слизової оболонки матки до підсадки ембріона [1].

Важливо врахувати, що абсолютно всі етапи раннього репродуктивного процесу є визначальними ланками для благополучного настання вагітності, а також є складним багатоступеневим процесом, що регулюється нервовою, ендокринною та імунною системами [1]. Порушення у репродуктивній сфері у жінок найчастіше пов'язують з ендокринними та гінекологічними захворюваннями. Проте нерідко за умов лікування жіноча фертильність не відновлюється.

Багато дослідників виявили безпосередній зв'язок імунної та репродуктивної систем [2]. Так, К. Takabatake із співавторами у своїх працях відзначають, що імунокомпетентні клітини здатні викликати диференціювання ендометрія перед імплантацією незалежно від регуляції ендокринної системи [3, 4].

Імунні процеси в материнському організмі багато в чому визначають результат імплантації бластоцисти, інвазію трофобласту, і, відповідно, нормальний перебіг вагітності. Різні патологічні процеси в порожнині матки, а саме – неповноцінна секреторна трансформація або запальний процес, можуть спричинити порушення імплантації ембріона або мимовільного викидня на ранніх термінах вагітності [1, 5].

N. Gleicher у 1988 році вперше висунув теорію системного аутоімунного синдрому репродуктивних втрат (RAFS), яка зазначає, що імунологічні чинники можуть викликати репродуктивні порушення на різних етапах [6]. Однією з важливих умов реалізації запліднення та прикріплення плодового яйця вважається досягнення ооциту достатньої зрілості. Процес дозрівання яйцеклітин безпосередньо залежить як від гормонального статусу жіночого організму, так і від впливу імунних факторів [5, 6].

Отже, взаємозв'язок систем імунітету та репродукції дозволяє здійснювати контроль за оваріальною функцією, що підтверджується низкою факторів.

По-перше, за даними імуногістохімічних та імунологічних аналізів було виявлено досить високий вміст різних типів лейкоцитів у стромі яєчника і безпосередньо у фолікулярній рідині, причому деякі з них піддавалися змінам відповідно до фаз циклу [7, 8]. Наприклад, у середині фолікулярної фази були ідентифіковані макрофаги, незначна кількість нейтрофільних гранулоцитів і Т-клітин, представлених у більшості CD8 Т-лімфоцитами [8]. Слід зазначити, що безпосередньо перед овуляцією рівень макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів значно збільшується.

По-друге, стало відомо, що на імуноткомпетентних клітинах (ІКК) присутні рецептори до статевих гормонів, лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та гонадотропін–рилізінг–гормону. Згідно з дослідженнями, між концентрацією цитокінів та гормональною секрецією простежується тісний взаємозв'язок [9].

Отже, можна стверджувати, що імуноткомпетентні клітини є мішенями гормонального впливу. Водночас циклічна секреція гормонів впливає на функції ІКК як на місцевому, так і на системному рівні, що відбивається на рівні цитокінів у сироватці крові та інтенсивності їх синтезу лімфоцитами. Тоді як секретовані ІКК цитокіни впливають на продукцію статевих гормонів. Наприклад, IL-1 та IL-6 надають стимулювальний вплив на продукцію прогестерону [10], TNF- α бере участь в індукції стероїдогенезу в клітинах гранульози та теки [11].

По-третє, зміни імунної системи впливають на процеси репродукції. При порушенні естрогенової продукції спостерігається збільшення CD8-лімфоцитів та зниження CD4/CD8 індексу [11, 12]. У питанні імунної безплідності активно досліджується також роль природних кілерів – NK-клітин [13–15], які є гранулярними лімфоцитами, що беруть участь у безлічі біологічних процесів з регуляції диференціювання клітин, усунення генетично аномальних та уражених патогенами клітин без попередньої імунізації. NK-клітини експресують на своїй поверхні CD56 та CD16 антигени.

За нормальних умов в ендометрії спостерігаються всі типи імуноткомпетентних клітин, але при цьому NK-клітини переважають (до 70%) [16]. Природні кілери мають низьку цитолітичну активність (CD56+ CD16+), але за наявності певних умов здатні активуватися (CD56+ CD16+) і пошкоджувати тканини трофобласта [14, 17]. Саме тому збільшення NK-активності деякі фахівці асоціюють із безплідністю та безрезультатними спробами програми екстракорпорального запліднення [15]. Також певну роль відіграють NK-клітини ендометрія і циркулюючі популяції цих клітин, здатних впроваджуватися в зону імплантації. При цьому активація природних кілерів призводить до посилення синтезу IFN γ і IL-12, що призводить до диференціювання Т-лімфоцитів Th1-типу. У результаті цього прискорюється вироблення імунотактивних цитокінів, що обмежують інвазію трофобласта та може призвести до переривання вагітності [15].

Виявлено, що у пацієток із безпліддям та невиношуванням вагітності в анамнезі часто виявляється збільшення циркулюючих NK-клітин у крові [18], а показники їх вмісту, що перевищують 12%, вважаються прогностичним несприятливим фактором зачаття та прогресування вагітності.

Однією з імунотлогічних причин ранніх репродуктивних втрат останнім часом є активація В-лімфоцитів (CD19+ клітин), функція яких пов'язана з виробленням аутоантитіл до гормонів, які відповідають за правильний розвиток вагітності: естрадіолу, прогестерону та хоріонічного гонадотропіну. Нормальним рівнем вмісту CD19+ клітин у крові вважається 2–10%, перевищення цього показника є патологічним [16].

За даними L. Putowski, у пацієток з невдалими спробами ДРТ в анамнезі показники CD19+5+ клітин у крові були значно вищими порівняно зі здоровими жінками. Крім того, у цих пацієток автор виявив порушення реакцій в ендометрії у передімплантаційний період [19].

Особливу роль імунної відповіді з перенесеним запаленням належить ІПСШ, позаяк у місці запалення перебігають найскладніші динамічні реакції, які можуть обмежуватися автономними процесами, оскільки вважаються пусковими механізмами для активації різних систем організму, і, насамперед, імунної системи. На сьогодні більше третини всіх патологічних станів людини пов'язані з порушеннями імунної системи, від чого залежить тяжкість клінічних симптомів хвороби, форму-

вання ускладнень та погіршення результату. Саме тому знижена місцева та загальна резистентність організму стає причиною хронічних захворювань. Так, порушення імунного захисту при запальних захворюваннях органів малого таза проявляються пригніченням активності системи інтерферону, природних кілерів та макрофагів, а також пригніченням клітинної ланки імунного захисту (дисбаланс Т-клітинної ланки та поліклональної стимуляція В-лімфоцитів) та зростанням імуноглобулінів [20].

Крім впливу на імунітет на системному рівні, патогенні агенти здатні викликати важкі зміни його на місцевому рівні, що проявляється, по-перше, зростанням кількості Т-лімфоцитів, NK-клітин та макрофагів. При цьому в ендометрії збільшується кількість класичних CD16+ NK [16-19], а в децидуальній тканині на тлі інфекційного процесу збільшується кількість активованих цитотоксичних NK-клітин (CD57+), які продукують ембріотоксичні цитокіни. Крім того, знижується вміст клітин, які відповідають за синтез трансформуючого фактор росту $\beta 2$ (ТФР- $\beta 2$), який має імуносупресивну дію [21, 22].

Макрофаги, що зазнали активації, здатні синтезувати оксид азоту, що має токсичність щодо клітин трофобласту.

По-друге, переважання Т-клітинної ланки імунітету (Th1). Клітини ендометрія здорових жінок продукують Т-хелпери 2-го типу (Th2) – цитокіни ІЛ-4 та ІЛ-6. При цьому цитокіни, що виробляються Th1 (Т-хелпер 1-го типу), ІЛ-2, ІЛ-12 та інтерферон- γ (ІФН- γ) переважають в ендометрії жінок, у яких в анамнезі були мимовільні викидні неясної етіології [23]. У частини пацієнток (25%) зі звичним невиношуванням вагітності було виявлено посилення імунної та запальної реакції на трофобласт та підвищення секреція ембріотоксичних Th1 цитокінів [24].

По-третє, відзначається ріст IgM, IgA та IgG, що може призвести до відторгнення ембріона. Отже, порушення в імунній системі можуть призвести до неадекватної реакції материнського організму на зачаття та прогресування вагітності, що стає основною причиною безпліддя або звичного невиношування вагітності [20].

Отже, враховуючи тісний взаємозв'язок імунної та репродуктивної систем у регуляції оваріальної функції, формування ембріона, його імплантації та пролонгуванні вагітності, порушення в імунній системі як на місцевому так і на системному рівні, а також розвиток імунних дисфункцій у процесі стимуляції овуляції може стати важливою причиною зниження якісних характеристик статевих клітин, дефекту запліднення, порушення розвитку та імплантації ембріона і, зрештою, втрати вагітності.

Мета дослідження: аналіз динаміки лабораторних показників функціонування імунної системи у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) в анамнезі, після проведеної прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 247 жінок із безпліддістю в анамнезі, які мали ІПСШ і планували взяти участь у програмі ДРТ: 115 жінкам проведено запропоновану нами прегравідарну підготовку, із них у 56 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до I групи й одержували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи; 132 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку, із них у 55 жінок програма ДРТ завершилася вагітністю, які увійшли до II групи й одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи.

Загальноприйняте ведення жінок до і під час вагітності проведено відповідно до рекомендацій та наказів Міністерства охорони здоров'я України для терапії у вагітних II групи, що передбачали гормональну корекцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, спазмолітики та антиагреганти, застосування седативних препаратів,

препаратів токолітичної дії, вазоактивних препаратів та, за показаннями, антибактеріальних і протівірусних препаратів.

Мета прегравідарної підготовки полягала в підготовці пари до успішного зачаття методом ДРТ, нормальному перебігу вагітності та народженні здорової дитини шляхом оцінки факторів ризику та їх усунення або зменшення їхнього впливу на підставі впровадження комплексу діагностичних, профілактичних і лікувальних заходів [20]. Лікування в передконцепційний період підготовки до програми ДРТ за наявності ІПСШ призначено згідно з останніми рекомендаціями Європейського Союзу спеціалістів з інфекцій, що передаються статевим шляхом, (IUSTI, 2018) у вагітних I групи [20]. Під час вагітності одночасно проведено традиційну зберігаючу терапію, профілактику плацентарної дисфункції та лікування супутньої екстрагенітальної патології.

До поглибленого імунологічного обстеження входило:

- абсолютна кількість лейкоцитів та лімфоцитів крові, а також їх субпопуляцій: хелперів CD3+ CD4+;
- цитотоксичних Т-клітин CD3+ CD8+;
- активованих Т-лімфоцитів CD3+ DR+;
- В-лімфоцитів CD19+;
- (природні кілери) клітин CD16+ CD56+.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок. Статистичне оброблення результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0» [25].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом вагітності в I групі пацієнток спостерігалось достовірне зменшення ($p < 0,05$) імунорегуляторного коефіцієнту з 2,17 до 1,87 внаслідок адекватної корекції похідних імунологічних розладів порівняно з вагітними II групи (2,20–2,19).

Отримані результати моніторингу функціонального стану імунної системи в I та II групах жінок перед програмою ДРТ представлені у табл. 1.

Імунні реакції оцінювали за трьома ефекторними ланками:

- фагоцитарною,
- клітинною,
- гуморальною.

При імунологічному контролі до початку підготовки до ДРТ відзначено відсутній лейкоцитоз та аналогічно цьому абсолютний і відносний вміст нейтрофільних гранулоцитів суттєво не відрізнявся від норми.

Водночас фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів, що відображає поглинальну здатність даних клітин, виявилася зниженою. Імовірно все це свідчить про виражене пригнічення як поглинальної, так і мікробіоцидної активності нейтрофільних гранулоцитів за наявності тривалого запального процесу в анамнезі.

Вивчення стану клітинної ланки засвідчило, що у пацієнток з ІПСШ в анамнезі наявний відносний та абсолютний лімфоцитоз на тлі вираженого дисбалансу субпопуляцій Т-клітин:

- зниження як абсолютного, так і відносного вмісту Т-лімфоцитів;
- зміни імунорегуляторного індексу за рахунок переважання хелперів;
- підвищення кількості нульових лімфоцитів.

Отже, більшість жінок не мали реакції Т-лімфоцитів на запальний процес, що, мабуть, пов'язано з блокадою рецепторів на поверхні клітин продуктами метаболізму

Таблиця 1

Зміни імунного статусу жінок з ІПСШ в анамнезі, перед програмою ДРТ (M±m)

Показник	I група, n=115	II група, n=132
IgA, mg%	236,4±14,2	241,3±15,7
IgM, mg%	276,1±15,6	267,3±14,2
IgG, mg%	1442,5±17,6	1431,6±12,5
Лейкоцити	9,2±0,68	8,4±0,72
Лімфоцити, %	21,6±2,1	22,7±2,5
Моноцити, %	2,4±0,7	2,3±0,6
Гранулоцити, %	54,1±1,2	53,9±0,9
CD3+CD4+, %	27,3±2,8	27,7±3,4
CD3+CD8+, %	22,3±1,6	23,5±1,5
CD19+, %	24,2±1,1	24,8±0,8
CD56+, %	14,9±1,9	13,9±1,7
CD4+CD8+	2,7	2,9
CD50+ (y.o)	117±5,8	119±6,3

Примітка: достовірність р відносно II групи >0,05.

мікроорганізмів, циркулюючими імунними комплексами та іншими факторами. Зниження Т-лімфоцитів може бути і генетично детерміновано, що спричиняє хронізацію запального процесу. Збільшення кількості нульових лімфоцитів пояснюється стимуляцією лімфопоезу чи затримкою дозрівання лімфоцитів. Найчастіше це спостерігається при тривалому перебігу інфекції в минулому, коли в осередок запалення йдуть найбільш функціонально активні Т- і В-лімфоцити, а менш активні, незрілі або старіючі форми залишаються в кровотоку і збільшують питому вагу нульових клітин.

Крім того, у жінок обох груп відзначалося деяке зниження абсолютної та відносної кількості В-лімфоцитів, що можна пов'язати з виснаженням пулу цих клітин або блокадою рецепторів продуктами імунних реакцій або метаболітами мікроорганізмів. Очевидно, саме регресія кількісного рівня у поєднанні з пригніченням секреторної функції В-лімфоцитів визначає відносну гіпоімуноглобулінемію, виявлену більш ніж у половини жінок з ІПСШ в анамнезі.

Враховуючи запропоновану нами систему прегравідарної підготовки для профілактики раннього розвитку дизадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі у вагітних із ІПСШ в анамнезі, було проаналізовано зміни основних прогностичних імунологічних показників у динаміці вагітності залежно від проведеної прегравідарної підготовки та медикаментозної корекції.

Протягом вагітності в групі пацієнток, які отримували запропоновану нами прегравідарну підготовку, спостерігалось вірогідне зменшення ($p<0,05$) імунорегуляторного коефіцієнту з 2,17 до 1,87 внаслідок адекватної корекції похідних імунологічних розладів порівняно з вагітними II групи (2,20–2,19) (табл. 2).

Рівень CH50 у I групі вагітних повільно зростає зі збільшенням гестаційного терміну ($101\pm4,3$ у.о. та $134\pm5,2$ у.о. відповідно). Серед вагітних, які отримували загальнозживану медикаментозну терапію, наприкінці III триместра, відбувалось достовірне зниження гемолітичної активності класичного шляху активації комплементу з $117\pm5,8$ у.о. до $93\pm6,3$ у.о. У III триместрі вагітності рівень CH50 у I групі залишався вірогідно вищим порівняно з показником II групи: $134\pm5,2$ у.о. проти $93\pm6,3$ у.о. ($p<0,05$).

Таблиця 2

Зміни імунного статусу протягом періоду гестації в обстежених вагітних, $M \pm m$

Показник	І група, n=56/51		ІІ група, n=55/45	
	Перша половина вагітності	Друга половина вагітності	Перша половина вагітності	Друга половина вагітності
CD4+/CD8+	2,17	1,87*	2,20	2,19
CD56+ (%)	12,1 $\pm$ 1,4	8,9 $\pm$ 1,3*	12,3 $\pm$ 1,7	13,9 $\pm$ 1,9
CH50 (y.o.)	101 $\pm$ 4,3	134 $\pm$ 5,2*	117 $\pm$ 5,8	93 $\pm$ 6,3
IgA, mg%	236,4 $\pm$ 14,2	278,5 $\pm$ 19,8	241,3 $\pm$ 15,7	265,9 $\pm$ 21,3
IgM, mg%	276,1 $\pm$ 15,6	267,3 $\pm$ 14,2*	152,6 $\pm$ 15,3	257,7 $\pm$ 12,7
IgG, mg%	1442,5 $\pm$ 17,6	1780,9 $\pm$ 12,3*	1431,6 $\pm$ 12,5	1345,6 $\pm$ 11,2
Лейкоцити	9,2 $\pm$ 0,68	7,7 $\pm$ 0,23	8,4 $\pm$ 0,72	7,9 $\pm$ 0,31
Лімфоцити, %	21,6 $\pm$ 2,1	22,1 $\pm$ 1,8	22,7 $\pm$ 2,5	22,5 $\pm$ 1,9
Моноцити, %	2,4 $\pm$ 0,7	5,7 $\pm$ 1,2*	2,3 $\pm$ 0,6	2,4 $\pm$ 0,5
CD3+CD4+, %	27,3 $\pm$ 2,8	39,4 $\pm$ 4,3*	27,7 $\pm$ 3,4	28,1 $\pm$ 1,7
CD3+CD8+, %	22,3 $\pm$ 1,6	24,6 $\pm$ 1,2	23,5 $\pm$ 1,5	23,9 $\pm$ 2,1
CD19+, %	24,2 $\pm$ 1,1 B-	18,3 $\pm$ 2,1*	24,8 $\pm$ 0,8	23,1 $\pm$ 0,7

Примітка: достовірність р відносно ІІ групи * $<0,05$.

Слід зазначити, що в результаті проведеної запропонованої нами прегравідарної підготовки у 84,3% пацієнток І групи спостерігалася стимуляція клітинної ланки імунітету, збільшилася фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів та кількість В-лімфоцитів, знизилася кількість імуноглобулінів М 267,3 $\pm$ 14,2 mg% проти 257,7 $\pm$ 12,7 mg%, $p<0,05$.

Очевидний комплексний вплив активованих лімфоцитів, а також стимуляція процесів, що запускають каскад клітинних та гуморальних імунних реакцій, спрямованих на посилення захисних здібностей організму. Це набуває особливого значення в умовах імунодепресії, спричиненої перенесеними запальними процесами в анамнезі у жінок із ІПСШ.

ВИСНОВКИ

1. У жінок, які мають в анамнезі інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), спостерігається імунна дизадаптація, яка проявляється надмірною активацією природних кілерів (CD56+), збільшенням імунорегуляторного коефіцієнту (CD4+/CD8+), підвищенням відсоткового вмісту В-лімфоцитів (CD19+), дизімуноглобулінемією, яка супроводжується високими показниками загальної гемолітичної активності класичного шляху активації комплементу (CH50).

2. Розробка та впровадження ефективної прегравідарної підготовки перед циками ДРТ у жінок із ІПСШ в анамнезі, позитивно впливає на імунну систему та сприяє підвищенню адаптаційного компенсаторно-приспосувального потенціалу в імунному гомеостазі матері та перинатальній охороні плода.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів

Changes in the immune system in pregnant women, after pre-gravid preparation before the DRT program, with a history of sexually transmitted infections

O.I. Krotik

The objective: to analyze the dynamics of laboratory indicators of the functioning of the immune system in pregnant women with a history of sexually transmitted infections (STIs) before and after pre-gravid preparation before cycles of assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. An analysis of the functioning of the immune system was carried out in 247 women with infertility who had a history of STIs and planned to participate in the DRT program: 115 women underwent our proposed pre-gravid training, of which 56 women in the DRT program ended in pregnancy, who entered the 1st group and received the proposed we take medical and preventive measures; 132 women underwent standard pre-gravid training, of which 55 women in the DRT program ended in pregnancy, who were included in the II group and received generally accepted medical and preventive measures.

An in-depth immunological examination included: the absolute number of blood leukocytes and lymphocytes, as well as their subpopulations: CD3+ CD4+ helpers; CD3+ CD8+ cytotoxic T cells; activated CD3+DR+ T-lymphocytes; B-lymphocytes CD19+; (natural killers) of CD16+, CD56+, CD50+ cells.

Statistical processing of research results was carried out using standard programs «Microsoft Excel 5.0» and «Statistica 8.0».

Results. During immunological control before the start of preparation for DRT, immune maladaptation was observed in both study groups and there were no reliable changes in immunological indicators. During pregnancy, in the group of patients who received our proposed pre-gravid preparation, a probable decrease ($p < 0.05$) of the immunoregulatory coefficient from 2.17 to 1.87 was observed, as a result of adequate correction of derived immunological disorders, compared to pregnant women of the II group (2.20–2.19).

As a result of the pregravid preparation offered by us, in 84,3% of the patients of the I group, stimulation of the cellular link of immunity was observed, the phagocytic activity of neutrophils and the number of B-lymphocytes increased, the number of M-immunoglobulins decreased by 267.3 ± 14.2 mg% versus $257.7 \pm 12, 7$ mg%, $p < 0.05$

Conclusions. The development and implementation of effective pre-gravid preparation before DRT cycles in women with a history of STIs and medical correction during pregnancy contributes to increasing the adaptive compensatory-adaptive potential in the immune homeostasis of the mother and perinatal protection of the fetus.

Keywords: sexually transmitted infections, pregravid preparation, immune homeostasis.

Відомості про автора

Кротік Олена Ігорівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-1677-6634

Information about author

Krotik Olena I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0002-1677-6634

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. de Mouzon J. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology 2012 // Human Reproduction. – 2020. – Т. 35. – №. 8. – С. 1900-1913
2. Dahm-Kahler P., Ghahremani M., Lind A.K., Braunstrom M. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), its receptor, and macrophages in the perifollicular stroma during the human ovulatory process // Fertil Steril – 2009 - No91(1) – P.231-9.

3. Takabatake K. et al. Splenocytes in early pregnancy promote embryo implantation by regulating endometrial differentiation in mice // Human reproduction (Oxford, England). – 1997. – T. 12. – №. 10. – С. 2102-2107
4. Bradley C.K., McArthur S.J., Gee A.J. Intervention improves assisted conception intracytoplasmic sperm injection outcomes for patients with high levels of sperm DNA fragmentation: a retrospective analysis. // Andrology - 2016 - No4(5) – P.903-10
5. Dong X., Liao X., Wang R. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes // Int. J. Clinical & Experimental Pathology. - 2013. - Vol.6, No9. - P. 1911-1918.
6. Gleicher N., Roeijy A. The reproductive autoimmune failure syndrome // Am J Obstet Gynaecol – 1988 - No159:1 – P.223–227.
7. Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A., Taylor H.S. The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions // Seminars Reproductive Medicine - 2009 - Vol.27, No1. - P. 62-79
8. Gleicher N., Barad D. Unexplained infertility: does really exist? // Hum Reprod – 2006 - No21:8 – P.1951–1955.
9. Lessey B.A. Assessment of endometrial receptivity // J. Fertility Sterility - 2011 - Vol96. – P. 522–529
10. Miceli F., Tropea A., Minici F. et al. Interleukin-1b stimulates progesterone production by in vitro human luteal cells: evidence of a mediatory role of prostaglandins // J Clin Endocrinol Metab – 2003 - No88:6 – P.2690– 2694.
11. Sudhir N., Beri A., Kaur A. Association of tumor necrosis factor-alpha 308G/A polymorphism with recurrent miscarriages in women. // J Hum Reprod Sci – 2016 - No9(2) – P.86-9
12. Lee F.K., Lai T.H., Lin T.K., Horng S.G., Chen S.C. Relationship of progesterone/estradiol ratio on day of hCG administration and pregnancy outcomes in high responders undergoing in vitro fertilization // Fertil Steril - 2009 - No92(4) – P.1284-9.
13. Kuttah W.H. Antiphospholipid antibody syndrome and reproduction. // Curr Opin Obstet Gynecol – 2014 - No26(4) – P.260-5
14. Vacca P., Cantoni C., Prato C. et al. Regulatory role of NKp44, NKp46, DNAM-1 and NKG2D receptors in the interaction between NK cells and trophoblast cells. Evidence for divergent functional profiles of decidual versus peripheral NK cells // Int Immunol – 2008 - No20:11 – P.1395–1405.
15. Quenby S., Nik H., Innes B. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure // Hum Reprod - 2009 - No24:1 – P.45–54.
16. Kitaya K. Accumulation of uterine CD16– natural killer (NK) cells: friends, foes, or Jekyll-and-Hyde relationship for the conceptus? // Immunol Inv – 2008 - No37:5 – P.467–481.
17. Faridi R.M., Das V., Tripathi G., Talwar S., Parveen F., Agrawal S. Influence of activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors on predisposition to recurrent miscarriages // Human Reproduction – 2009 - No24:7 – P.1758-1764.
18. Agerwal N., Gosh R., Jain A., Arya S.C. Elevated peripheral natural killer cell and infertility // Am J Reprod Immunol – 2006 - No56 – P.77–78.
19. Putowski L., Darmochwal-Kolarz D., Oleszczuk J. The immunological profile of infertility women with after repeated IVF failures (preliminary study) // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol – 2004 - No10:112 – P.192–196.
20. Кротік О.І. Клінічна ефективність преко́нцепційної підготовки у жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, після програми ЕКЗ Репродуктивне здоров'я жінки 2022. 7: 41-46
21. Coulam C.D., Roussev R.G. Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytotoxicity among women experience in immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer // J Ass Reprod Genet – 2003 - No20- P. 58-62.
22. Tang A.W., Alfrevic Z., Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review // Hum. Reprod – 2011 - No26(8) – P.1971–80.
23. Dey S.K., Lim H., Das S.K. et al. Molecular cues to implantation // Endocrinol Rev – 2004 - No25:3 – P.341–373.
24. Kitaya K., Tada Y., Hayashi T., Taguchi S., Funabiki M., Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. // Am J Reprod Immunol – 2014 - No72(4) – P.386-91
25. Мінцер О.П. Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 2018; (8):112-8.