

УДК 618.333-08-039.76-036-092

www.imj.kh.ua

## РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В СНИЖЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Доц. Л. В. ЧЕРНОБАЙ, канд. мед. наук А. Н. ТИЩЕНКО, проф. В. В. ЛАЗУРЕНКО,  
канд. мед. наук И. Ю. МУРЫЗИНА, канд. мед. наук О. В. ЮРКОВА

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

**Представлен обзор существующих на сегодняшний день работ об иммуноклеточных преобразованиях местного тканевого микроокружения в женских гениталиях во второй фазе менструального цикла, которые являются залогом успешного наступления и развития беременности, а также об основных факторах этих процессов, сквозь призму которых анализируются данные собственного исследования.**

*Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, созревание эндометрия, цитокины, стероидные рецепторы в эндометрии,  $\alpha$ -микроглобулин фертильности.*

На сегодняшний день является вполне осознанным факт необходимости иммунного реагирования матери на наполовину аллогенные тканевые структуры плодного яйца. Репродуктивный тракт женщины — мощный иммунокомпетентный гормонально регулируемый орган. Изменение интенсивности продукции тех или иных цитокинов может быть причиной или следствием неопластической трансформации эпителиальных клеток шейки матки, хронизации воспалительного процесса, а также давать неадекватный ответ организма матери на наступление и развитие беременности, что может приводить к бесплодию или невынашиванию.

При беременности иммунная система женщины настраивается еще более агрессивно на внешние раздражители и при этом формирует

иммунорезистентность к плоду [1]. Известно, что нормальное течение беременности во многом определяется соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в эндометрии и трофобласте, в регуляции которых активное участие принимает цитокиновая система [2]. При нормально протекающей беременности начиная уже с ранних сроков в крови женщины преобладают Th2-регуляторные цитокины, которые выделяются фетоплацентарным комплексом на протяжении всех трех триместров, определяются в децидуальной ткани, и в клетках плаценты. Th1-цитокнины синтезируются в незначительных количествах в I триместре и едва определяются во II и III. Th2-цитокнины блокируют реакции клеточного иммунитета, способствуют развитию

и инвазии трофобласта, а также стимулируют стероидогенез [3]. Вместе с тем одновременное наличие небольшого количества провоспалительных субстанций — фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) необходимо для ограничения инвазии трофобласта и распространения внутриматочной инфекции на структуры хориона и эмбриона. Известно, что при клинической угрозе прерывания беременности цитокиновый профиль меняется в сторону преобладания уровня Th1-цитокинов. Однако при беременности организм матери продолжает контактировать с множеством микроорганизмов, в том числе и патогенных. Интенсивность воспалительного процесса в ответ на инвазию инфекционных агентов в организме матери и плода связана со способностью иммунной системы элиминировать инфекцию на самых ранних этапах ее попадания в организм за счет выработки цитокинов. Ключевым моментом этой стадии является баланс провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста и др.). Выработка цитокинов в ответ на различные экзогенные агенты является генетически детерминированной.

Здоровый женский генитальный тракт имеет Th2-иммунную среду, доминированную ИЛ-1 $\beta$  [1–3]. На состояние местного иммунитета может влиять половой контакт, так как сперма индуцирует выброс ИЛ-10 и ингибирует продукцию интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). Ответ локальных показателей иммунной системы зависит от индивидуальных особенностей организма женщины. Так, более выраженный характер выработки антител (Th2) у женщин с фенотипом HLA-DR2.

Характерную особенность генов имеют некоторые женщины с высокой активностью провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  и способностью предотвращать колонизацию влагалища *Ureaplasma urealyticum*. Женщины, генетически предрасположенные к увеличенной выработке цитокинов провоспалительного профиля на микробную инфекцию, имеют повышенный риск преждевременных родов и выкидышей на ранних сроках беременности. ФНО- $\alpha$  — позитивный регулятор воспалительной реакции и пусковой фактор в цепи продукции цитокинов воспалительного каскада. Он также способен повышать уровень экспрессии гена ИЛ-10, который является его наиболее значимым антагонистом и в норме подавляет продукцию ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов. Была установлена связь генотипов ИЛ-10, ответственных за низкую продукцию этих генов, у женщин с привычным невынашиванием и преждевременными родами, что подтверждает регуляторную роль этого цитокина. Однако изучение цитокиновых взаимоотношений при становлении беременности затрудняется фактом разнонаправленности действия практически всех цитокинов. Например, на ранних стадиях ФНО- $\alpha$  не только ограничивает инвазию трофобласта в генетически

детерминированных пределах, но и повышает резистентность его клеток к литическим эффектам естественных киллеров (НК).

ИЛ-1 $\beta$  регулирует процессы репарации тканей, стимулирует пролиферацию клеток соединительной ткани путем индукции синтеза эпидермального фактора роста и фактора роста фибробластов, усиливает выработку мощного иммуносупрессора — хорионического гонадотропина и кортиколиберина, одновременно угнетая продукцию пролактина, тем самым обеспечивая протекцию желтого тела. Цитокин ИЛ-1 $\beta$  осуществляет координацию иммунной и нейроэндокринной систем в системе «мать — плацента — плод». В то же время он усиливает маточную сократительную деятельность и выработку локальных простагландинов.

ИЛ-6 вносит ценный вклад в процесс гестации, обладая как про-, так и противовоспалительными свойствами, он ингибирует продукцию ФНО- $\alpha$  [1, 3], стимулирует выработку гормона роста и лютеинизирующего гормона (при участии ИЛ-1 $\beta$ ), блокирование реакций гиперчувствительности замедленного типа и активацию CD8<sup>+</sup>-супрессоров, активизирует выработку В-лимфоцитами специфических антител, экранирующих антигенные детерминанты хориона, что в совокупности предотвращает отторжение тканей плодного яйца.

Концентрация ИЛ-10 в амниотической жидкости увеличивается на протяжении всей беременности и достигает максимума при преждевременных родах, ассоциированных с наличием внутриутробной инфекции. Однако высокое содержание ИЛ-10 наблюдается и при нормально протекающей беременности без воспалительного процесса. При воздействии ИЛ-10 на поверхность цитотоксических Т-лимфоцитов повышается экспрессия CD8<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup>. ИЛ-10 в сочетании с ИЛ-2 вызывает также увеличение продукции цитокинов типа Th1. Таким образом, очевидны далеко не однозначные не только иммунологические, но и трофические и ростостимулирующие эффекты цитокинов обоих типов, а следовательно, залогом успешной беременности является их паритет.

При нарушении механизма инвазии трофобласта в количественном содержании различных субпопуляций лимфоцитов наблюдаются изменения, свидетельствующие о дисбалансе в адаптационно-приспособительной системе иммунитета беременной. Эстрогены стимулируют антиген-специфический иммунный ответ путем угнетения CD8<sup>+</sup> и активизации CD4<sup>+</sup>, влияют на выработку цитокинов, модулируют экспрессию цитокиновых рецепторов, модифицируют эффект цитокинов, угнетают клеточный иммунитет и замедляют продукцию лимфоцитов. Влияние прогестерона на иммунную систему осуществляется опосредованно через глюкокортикоидные рецепторы. Прогестерон стимулирует реакцию переключения Th1 на Th2. В настоящее время доказано, что процесс дифференцировки Т-хелперов 1–2-го типов обеспечивается не только соотношением важнейших

регуляторных цитокинов (ИЛ-12, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10), но и уровнем половых стероидов (прогестерона) [4]. Таким образом, эстрогены стимулируют иммунные реакции, а прогестерон ослабляет иммунный ответ, но его применение на фоне достаточного содержания эстрогенов не повышает чувствительность организма к инфекции, а на фоне низкого уровня увеличивает риск инфицирования.

ИЛ-6 активизирует транскрипцию рецепторов эстрогенов, а также повышение связывания эстрадиола с рецепторами эстрогенов. В настоящее время доказана корреляционная связь между высоким показателем ИЛ-6 в слизи цервикального канала и показателем структурной коагуляции — индексом тромбообразовательного потенциала, т. е. инфекционный процесс, как правило, сопровождается развитием гиперкоагуляции, не соответствующей сроку беременности, и хронического ДВС-синдрома [5]. При различных урогенитальных инфекциях (хламидиоз, гонорея, трихомоноз, ВПЧ) стимулируется продукция ИЛ-12 и индуцируется Th1-ответ. У пациенток с бактериальным вагинозом также наблюдается повышенный уровень Th1-цитокинов во влагалище [1, 3]. Таким образом, воспалительный процесс отражается на местном цитокиновом профиле и чувствительности эндометриальных рецепторов к половым стероидам, что определяет функциональную активность эндометрия.

Взаимодействие эмбриона и эндометрия может начаться лишь тогда, когда они достигают определенной критической стадии развития, так называемого «временного окна», вне которого имплантация произойти не может. У человека имплантационное окно ограничено, как правило, 16–19-м днем 28-дневного менструального цикла, способность эндометрия к рецепции бластоцисты полностью исчезает на 22-й день. Десинхронизация процессов дифференцировки эндометрия и эмбриогенеза приводит к отсутствию или дефекту имплантации. При определении содержания прогестерона в крови и исследовании биопсийного материала может быть обнаружено явное несоответствие между уровнем гормона и выраженностью секреторных изменений эндометрия. Нормальная концентрация прогестерона во второй фазе цикла не является гарантией полноценной фазы секреции, так как может нарушаться рецепция гормона тканью. В этом случае уменьшается секреторная активность эндометриальных желез. Очевидно, это должно проявляться в изменении содержания растворимых продуктов эндометрия в биологических жидкостях, в частности, одного из основных секреторных белков эндометрия —  $\alpha$ -микроглобулина фертильности (АМГФ).

АМГФ обладает мощной иммуносупрессорной активностью [6]. По-видимому, он является одним из факторов, обеспечивающих локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион. Белок не продуцируется пролиферирующим эндометрием, а синтезируется только

в секреторной фазе цикла эпителием желез, но не стромальными клетками эндометрия. АМГФ снижает фитогемагглютининовую индуцированную пролиферацию лимфоцитов, синтез ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-2. Он ингибирует активность NK и T-клеток, дозозависимо повышает продукцию ИЛ-6 эпителиальными клетками секреторного эндометрия. У женщин с задержкой циклической перестройки эндометрия количество АМГФ в ткани и сыворотке крови достоверно меньше, чем у женщин с нормально дифференцирующимся эндометрием [6]. Однако морфологически нормальная секреторная перестройка эндометрия не всегда свидетельствует о функциональной полноценности ткани. Именно функциональная недостаточность эндометрия может неблагоприятно отражаться на рецептивности матки во время имплантации и ранней плацентации [7]. Введение микронизированного прогестерона в лютеиновую фазу при НЛФ повышает уровень АМГФ в периферической крови [6]. При наступлении и нормальном течении беременности содержание АМГФ в сыворотке увеличивается вдвое каждые два с половиной дня и достигает максимума на 4–6-й неделях беременности. Уровень АМГФ остается высоким до 12–16 нед, затем начинает уменьшаться, образуя плато после 24-й недели. В начале беременности яичники либо сами синтезируют АМГФ, либо продуцируют факторы, стимулирующие продукцию белка, возможно, релаксин.

Отмечена тенденция к увеличению продукции белка не только в естественных циклах зачатия, но и в успешных циклах лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбриона: уровень АМГФ в поздней лютеиновой фазе цикла был достоверно выше, чем в неудачных циклах. Нарушения имплантации и/или плацентации, ведущие к ранней потере беременности, связаны с дефицитом продукции АМГФ в эндометрии. Однако это не всегда проявляется уменьшением сывороточного уровня белка. АМГФ исчезает или обнаруживается в очень низких концентрациях в менструальной крови женщин, принимающих гормональные контрацептивы, несмотря на содержание в них прогестинов. Это, вероятно, связано с отсутствием эффекта овуляции. Следовательно, на секрецию АМГФ в эндометрии оказывает влияние целый комплекс факторов, а не только прогестерон. Считается, что гормональный сбой после субклинических (ранних) аборт определяет появление у фертильных женщин ановуляторных циклов и циклов с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), следующих за нераспознанной прерванной беременностью, ограничивая способность к зачатию в ближайшее время до восстановления нормального менструального цикла (МЦ). Определение содержания АМГФ в менструальной крови женщин, имевших в анамнезе перинатальные потери доношенных и недоношенных детей как следствие хронической гипоксии плода и врожденных пороков развития, показало, что его средняя

концентрация у этих женщин в 3 раза ниже, чем при неосложненном анамнезе [6].

Частота привычных репродуктивных потерь составляет около 2%. При этом генетические факторы являются ответственными только в 4% случаев, еще в 8% — структурно-анатомические особенности гениталий, в 9% — эндокринная патология, которая в итоге сводится к НЛФ, в 7% — хронические инфекционно-воспалительные процессы в сочетании с НЛФ, до 4% — аутоиммунные, а оставшиеся 68% признаются идиопатическими [8, 9]. Примечательно, что значительный процент в когорте последних составляют случаи привычных ранних репродуктивных потерь, при которых погибший эмбрион длительно не эвакуируется из полости матки — так называемая неразвивающаяся беременность (НБ) [10]. Более того, даже первичный эпизод НБ можно расценивать как настояраживающий прогностический признак повторения ситуации в дальнейшем, что объясняет важность поиска вероятных этиопатогенетических механизмов развития НБ и разработки на их основании реабилитационных мероприятий, которые помогут восстановить фертильность женщины.

Цель нашей работы — определение роли цитокинового профиля в снижении фертильности и этиопатогенезе НБ.

Исследованием было охвачено 124 женщины. Основную группу составили 64 пациентки с подтвержденной НБ. Группа сравнения была сформирована из женщин, поступавших для операции медицинского аборта согласно их желанию, при этом обязательным условием был неосложненный соматический и гинекологический анамнез. Дополнительно в исследование были вовлечены 30 здоровых женщин, планирующих беременность, которые вошли в контрольную группу.

Все женщины были обследованы с целью оценки состоятельности лютеиновой фазы МЦ. Динамика роста фолликула и преобразования срединных структур матки контролировалась при помощи ультразвукового исследования (УЗИ). Были также изучены: содержание эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови, локальный иммунологический статус на основании определения в смывах из полости матки ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, АМГФ, а полученные при помощи пайпель-кюретки биоптаты эндометрия подвергались гистологическому исследованию для оценки его функциональной активности и определения экспрессии рецепторов эстрадиола (РЭ) и прогестерона (РП).

Уровень экспрессии РЭ и РП определялся в железах и строме с помощью полуколичественного индекса по W. Remmele — H. Stegner:

$IRS = SI \times PP$ , где IRS — индекс иммунореактивности, SI — оптическая интенсивность окрашивания ядер, PP — процент положительно окрашенных ядер.

Различают три степени недостаточности: 0 (норма) — 81–100%, I — 51–80%, II — 11–50%, III — 0–10%. Содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10,

ФНО- $\alpha$  и АМГФ в смывах из полости матки определялось иммуноферментным методом, а смывы получали введением 2 мл изотонического раствора в полость матки с немедленной его аспирацией пайпель-кюреткой. Статистическая обработка всех данных проведена на персональном компьютере методами вариационной статистики и ранговой корреляции с использованием пакета прикладных программ Excel'2003 для Windows'XP'Professional. Достоверность различий параметрических показателей оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента и Фишера.

Результаты исследования показали, что для основной группы были характерны: укорочение второй фазы до 3–8 дн (в среднем  $6,40 \pm 1,43$  дн), недостаточный подъем базальной температуры на  $0,2–0,3$  °C, отставание толщины эндометрия в средней стадии секреции ( $8,65 \pm 0,85$  мм) от показателя группы сравнения ( $10,00 \pm 0,95$  мм), часто УЗ-признаки секреторной трансформации эндометрия были слабо выражены. Размеры доминантного фолликула в основной группе ( $14,27 \pm 2,12$  мм) были на 25,99% меньше значения в группе контроля ( $19,28 \pm 0,45$  мм). Показатель эстрадиола отвечал нижней границе нормы для секреторной фазы (таблица), а прогестерона — достоверно уступал показателям групп сравнения и контроля ( $p < 0,05$ ). У пациенток основной группы содержание ИЛ-10 в смывах из полости матки, полученных в секреторную фазу, было в 2,9 раза ниже, чем в других группах, а ИЛ-6, напротив, в 4,1 раза выше, несмотря на проведенную противовоспалительную терапию. Подобной была и ситуация с другими Th1-цитокинами: ИЛ-1 $\beta$  был повышен в 5,4 раза, а ФНО- $\alpha$  — в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с обследованными двух других групп.

Значения АМГФ в смывах из полости матки женщин групп сравнения и контроля, как и другие показатели, достоверно между собой не различались ( $p > 0,05$ ) (таблица), тогда как показатель АМГФ основной группы уступал им в 6,3 раза ( $p < 0,05$ ). Оценка морфофункционального состояния эндометрия, проведенная с помощью аспирационной пайпель-кюретки на 21–23-й день МЦ, показала, что в основной группе в 85,79% случаев отмечалось отставание в созревании эндометрия: в 25% — незначительное, в 28,12% — умеренное, в 32,67% — выраженное, тогда как в группах сравнения и контроля лишь в единичных случаях встречалось незначительное отставание. Эта картина подтверждалась спектром экспрессии РЭ и РП: IRS РЭ и РП как в железах, так и в строме обследованных — на 21–23-й дни МЦ в группах сравнения и контроля были очень близки между собой ( $p > 0,05$ ), тогда как в основной группе IRS РЭ в железах уступал показателю в группе сравнения в 2,27 раза, в строме — в 2,04 раза. Аналогично у пациенток основной группы IRS РП был снижен в 5,27 раза в железах, в 2,77 раза — в строме ( $p < 0,05$  по сравнению с другими группами). Таким образом, несмотря на тотальную

## Показатели иммунологического и гормонального статуса обследованных женщин

Показатель	Группы обследованных		
	основная, n = 64	сравнения, n = 30	контрольная, n = 30
ИЛ-10, пг/мл	8,5±2,4*	21,1±4,4	25,3±5,3
ИЛ-1β, пг/мл	23,6±5,3*	4,3±1,5	5,2±1,6
ФНО-α, пг/мл	14,7±3,1*	4,6±1,6	2,9±1,4
ИЛ-6, пг/мл	53,5±8,9*	14,5±4,4	12,9±3,8
АМГФ, нг/мл	1678,5±656,7*	9787,3±2325,7	10674,4±2768,5
Эстрадиол, нмоль/л	0,33±0,12	0,48±0,03	0,56±0,05
Прогестерон, нмоль/л	8,35±1,35*	20,81±1,43	22,87±2,44
IRS РЭ, нмоль/мл	железы	22,29±2,71*	44,56±3,81
	строма	33,71±3,54*	63,76±7,45
IRS РП, нмоль/мл	железы	20,95±4,46*	110,21±12,48
	строма	31,29±5,83*	86,37±7,98

\* Различия между основной группой, группой сравнения и группой контроля —  $p < 0,05$ .

недостаточность как РЭ, так и РП (преимущественно II–III ст. — в 72,09% наблюдениях) в секреторном эндометрии женщин основной группы, соотношение в пользу РЭ свидетельствует о НЛФ. Полученные данные говорят о том, что большую роль в снижении фертильности женщин играет нарушение функционирования клеток микроокружения гениталий в результате персистирующего воспалительного процесса, особенно у тех из них, у которых наследственно заложена склонность к определенному направлению каскада иммунных реакций. В дальнейшем процесс восстановления фертильности даже после санации очага инфекции может быть затруднен из-за проблематичности

восстановления гормонально-цитокиновых связей, определяющих полноценный МЦ с адекватной функциональной активностью эндометрия, который отражается должной продукцией АМГФ.

Данные проведенного исследования позволяют сделать выводы о том, что гормонально-цитокиновый баланс обеспечивает полноценный МЦ у женщин с нормальной функцией эндометрия, который зависит от секреции α-микроглобулина фертильности (гликоделина); НБ является результатом нарушения иммуно-эндокринно-тканевых взаимоотношений в генитальном тракте, что в дальнейшем может приводить к стойкому снижению фертильности женщины.

## Список литературы

1. *Запорожан В. М.* Ендогенна імунорегуляція вагітності / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, І. М. Годзієва // Інтегративна антропологія.— 2003.— № 2.— С. 20–27.
2. Human endometrial protein secretion relative to implantation / M. Seppala, M. Andervo, R. Koistinen, L. Riittinen // *Bailliere's Clin. Obstet. Gynaecol.*— 1991.— № 5 (1).— P. 61–72.
3. *Шмагель К. В.* Иммунитет беременной женщины / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев.— М., 2003.— 226 с.
4. Luteal phase concentration of a progestogen-associated endometrial protein (PEP) in serum of cycling women with adequate or inadequate endometrium / S. G. Joshi, R. Rao, E. E. Henriques, R. S. Raikar // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1986.— № 63.— P. 1247–1249.
5. *Посисеева Л. В.* Иммунология беременности / Л. В. Посисеева // *Акушерство и гинекология.*— 2007.— № 5.— С. 42–45.
6. *Татаринюв Ю. С.* Специфический альфа-2-микроглобулин (гликоделин) репродуктивной системы человека: 20 лет от фундаментальных исследований до внедрения в клиническую практику / Ю. С. Татаринюв, Л. В. Посисеева, Д. Д. Петрунин.— Иваново: МНК, 1998.— 38 с.
7. *Сухих Г. Т.* Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // *Акушерство и гинекология.*— 2012.— № 1.— С. 128–136.
8. *Агаркова И. М.* Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование / И. М. Агаркова // *Медицинский альманах.*— 2010.— № 4.— С. 82–87.
9. *Bogavac M.* Biochemical markers-predictors or causes of complications in pregnancy / M. Bogavac, A. Jakovijevic, Z. Grujic // *The 18<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Fertility (COGI).*— Vienna, Austria, October 24–27, 2013.— Abstract Book.— 2013.— P. 91–92.
10. *Радзинский В. Е.* Неразвивающаяся беременность / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Маскова.— М.: Гэотар-Медиа, 2009.— 196 с.

## РОЛЬ ПОРУШЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ЗНИЖЕННІ ФЕРТИЛЬНОСТІ

Л. В. ЧЕРНОБАЙ, О. М. ТИЩЕНКО, В. В. ЛАЗУРЕНКО, І. Ю. МУРИЗИНА, О. В. ЮРКОВА

Наведено огляд існуючих на теперешній час робіт про імуноклітинні перетворення місцевого тканинного мікросередовища у жіночих геніталіях протягом другої фази менструального циклу, які є запорукою успішного настання та розвитку вагітності, а також про основні чинники цих процесів, крізь призму яких проаналізовано дані власного дослідження.

*Ключові слова:* завмерла вагітність, дозрівання ендометрію, цитокіни, стероїдні рецептори в ендометрії,  $\alpha$ -мікроглобулін фертильності.

## THE ROLE OF CITOKYN PROFILE ISORDERS IN FERTILITY REDUCTION

L. V. CHERNOBAI, O. M. TYSHCHENKO, V. V. LAZURENKO, I. Yu. MURYZINA, O. V. YURKOVA

A review of currently existing works on immunocyte transformation of local tissue microenvironment in the female genitals in the second phase of the menstrual cycle, which are key to a successful onset and development of pregnancy, as well as the main factors of these processes, through the prism of which the own research data are analyzed.

*Key words:* missed abortion, endometrial maturation, cytokine, endometrial steroid receptor, fertility microglobulin  $\alpha$ .

Поступила 05.04.2016