

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 6

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 6

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-4.ru](mailto:info@irbis-4.ru).



# Клинико-иммунологическая характеристика женщин с бесплодием и привычным выкидышем в анамнезе

А.Г. Бурдули<sup>1</sup>, Н.К. Тетруашвили<sup>1</sup>, И.П. Балмасова<sup>2</sup>, А.Е. Донников<sup>1</sup>,  
Р.В. Крашенинникова<sup>1</sup>, Е.А. Калинина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 127006 Москва, Долгоруковская ул., д. 4

**Для контактов:** Анна Георгиевна Бурдули, e-mail: [burdulianna@gmail.com](mailto:burdulianna@gmail.com)

## Резюме

**Цель:** провести комплексный анализ клинических, анамнестических и иммунологических данных у женщин с бесплодием и/или привычным выкидышем в анамнезе.

**Материалы и методы.** Проведено поперечное одномоментное исследование среди 302 женщин, обратившихся для прегравидарного обследования в период 2023–2024 гг. Пациентки были распределены на 3 группы: группа 1 – 108 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, группа 2 – 53 пациентки с бесплодием и привычным выкидышем, группа 3 – 141 женщина с привычным выкидышем. В схему исследования входил сбор гинекологического, акушерского анамнезов, анализ данных ультразвукового трансвагинального исследования органов малого таза, проведенного в фолликулярную фазу менструального цикла, оценка экспрессии матричной РНК (мРНК) генов врожденного иммунитета в соскобе слизистой оболочки цервикального канала: проанализированы гены интерлейкинов (англ. interleukin, IL) *IL-1β*, *IL-10*, *IL-18*, фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, *TNF-α*), толл-подобного рецептора 4 (англ. toll-like receptor 4, *TLR4*), GATA-связывающего белка 3 (англ. GATA-binding protein 3, *GATA3*), кластера дифференцировки 68 (*CD68*),  $\beta_2$ -микроглобулина. На основании профилей экспрессии мРНК изучаемых генов с применением метода бинарной логистической регрессии в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения проведен расчет интегрального индекса воспаления (ИВ); при его величине более 60 % регистрировалась локальная воспалительная реакция в соскобе слизистой цервикального канала. Статистическую обработку с целью сравнения показателей в группах проводили в среде R v 4.4.3. При проверке гипотез статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Распространенность ультразвуковых признаков хронического эндометрита (ХЭ) в группах 1, 2, 3 оказалась сопоставимой ( $p > 0,05$ ) – 16,7, 18,9 и 19,9 %. Частота встречаемости внутриматочных синехий по данным ультразвукового исследования (УЗИ) в группе 2 (17,0 %) оказалась выше ( $p = 0,022$ ), чем в группе 1 (4,6 %) и сопоставимой ( $p > 0,05$ ) с группой 3 (14,9 %). В анамнезе у пациенток группы 2 чаще, чем у женщин группы 1, производилось рассечение внутриматочной перегородки (17,0 % vs. 1,9 %;  $p = 0,003$ ) и чаще, чем у пациенток группы 3 регистрировался наружный генитальный эндометриоз (24,5 % vs. 7,8 %;  $p = 0,009$ ). В репродуктивном анамнезе пациенток группы 2 по сравнению с женщинами группы 1 выявлено большее число беременностей (4,0 [3,0; 4,0] vs. 1,0 [0,0; 1,0];  $p < 0,001$ ), более высокая частота самопроизвольных выкидышей (50,9 % vs. 5,6 %;  $p < 0,001$ ) и вторичного бесплодия (24,5 % vs. 11,1 %;  $p < 0,001$ ), а также разница в количестве попыток экстракорпорального оплодотворения (1,0 [0,0; 3,0] vs. 0,0 [0,0; 2,0];  $p = 0,002$ ). Несмотря на высокие значения показателя интегрального ИВ (более 60,0 %) в соскобе слизистой цервикального канала во всех группах ( $p > 0,05$ ), установлена разница в уровнях экспрессии мРНК гена *IL-1β* у пациенток группы 1 (4,6 [3,5; 5,3]) и группы 3 (4,9 [4,1; 5,8];  $p = 0,044$ ), что может указывать на разные механизмы реализации нарушений эндометриально-эмбрионального диалога на общем воспалительном фоне.

**Заключение.** У пациенток с бесплодием (группа 1), привычным выкидышем (группа 3) и сочетанием данных патологий (группа 2) распространенность ультразвуковых признаков ХЭ составляет до 20 %. При подтверждении ХЭ,



а также наличии сопутствующих дисбиотических нарушений с активацией локального иммунитета обсуждается необходимость коррекции микробиоценоза влагалища до наступления беременности с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений. Необходимо разработать программу прегравидарной подготовки на основании данных клинико-иммунологической характеристики женщин с бесплодием и привычным выкидышем с учетом высокого риска реализации инфекционно-воспалительных осложнений беременности.

**Ключевые слова:** женское бесплодие, привычный выкидыш, эндометрит, репродуктивная медицина

**Для цитирования:** Бурдули А.Г., Тетрашвили Н.К., Балмасова И.П., Донников А.Е., Крашенинникова Р.В., Калинина Е.А. Клинико-иммунологическая характеристика женщин с бесплодием и привычным выкидышем в анамнезе. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(6):836–848. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.697>.

## Clinical and immunological characteristics of women with infertility and/or a history of recurrent pregnancy loss

Anna G. Burduli<sup>1</sup>, Nana K. Tetruashvili<sup>1</sup>, Irina P. Balmasova<sup>2</sup>, Andrey E. Donnikov<sup>1</sup>,  
Regina V. Krashennnikova<sup>1</sup>, Elena A. Kalinina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Str., 117997 Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya Str., Moscow 127006, Russia

**Corresponding author:** Anna G. Burduli, e-mail: burdulianna@gmail.com

### Abstract

**Aim:** to conduct a comprehensive analysis of clinical, anamnestic and immunological characteristics of women with infertility and/or a history of recurrent pregnancy loss.

**Materials and Methods.** A cross-sectional study included 302 women of reproductive age with a history of infertility and/or recurrent pregnancy loss by enrolling those who was planning pregnancy and directed for preconceptional counselling in 2023–2024. Patients were divided into 3 groups depending on whether they had experienced infertility (n = 108), recurrent pregnancy loss (n = 141), infertility and recurrent pregnancy loss (n = 53). The study flowchart included the collection of gynecological and obstetric histories, as well as ultrasound examination of the pelvic organs in follicular phase. Expression of innate immunity gene mRNAs was carried out: interleukins (IL) *IL-1β*, *IL-10*, *IL-18*, tumor necrosis factor- $\alpha$  (*TNF-α*), Toll-like receptor 4 (*TLR4*), GATA-binding protein 3 (*GATA3*), cluster of differentiation 68 (*CD68*),  $\beta_2$ -microglobulin. Based on the mRNA expression profiles of the studied genes, the integral inflammation index (II) was calculated automatically using binary logistic regression software. A local inflammatory reaction in the cervical mucosal scraping was recorded when the II value exceeded 60 %. Statistical analysis was performed using R v 4.4.3. In hypothesis testing, differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** The prevalence of inflammatory endometrial pathology (chronic endometritis diagnosed by ultrasound) was comparable among groups 1, 2, 3 (16.7; 19.9; 18.9 %;  $p > 0.05$ ). A greater incidence of ultrasound detected intrauterine adhesions was found in group 2 with combined infertility and recurrent pregnancy loss (17.0 %) compared to infertility group 1 (4.6 %;  $p = 0.022$ ) and comparable to recurrent pregnancy loss group 3 (14.9 %;  $p > 0.05$ ). Uterine septal removal was performed more often in group 2 (17.0 %) than in group 1 (1.9 %;  $p = 0.003$ ). Endometriosis was diagnosed more often in group 2 (24.5 %) than in group 3 (7.8 %;  $p = 0.009$ ). Reproductive history in combined pathology group 2 compared to infertility group 1 showed higher number of pregnancies (4.0 [3.0; 4.0] vs. 1.0 [0.0; 1.0];  $p < 0.001$ ), proportion of spontaneous miscarriages (50.9 % vs. 5.6 %;  $p < 0.001$ ), prevalence of secondary infertility (24.5 % vs. 11.1 %;  $p < 0.001$ ) and in vitro fertilization attempts (1.0 [0.0; 3.0] vs. 0.0 [0.0; 2.0];  $p = 0.002$ ). We found the difference in *IL-1β* gene expression in group 1 and group 3 (4.6 [3.5; 5.3] vs. 4.9 [4.1; 5.8];  $p = 0.044$ ). This may suggest different mechanisms underlying endometrial-embryonic dialogue disorders with common inflammatory background: the general index of local inflammation was high in all groups (more than 60 %).

**Conclusion.** Prevalence of ultrasound chronic endometritis signs in groups 1, 2, 3 was up to 20 %. Patients with infertility and/or recurrent pregnancy loss, with chronic endometritis, concomitant dysbiotic disorders and activated local immunity need to correct vaginal microbiocenosis before pregnancy in order to prevent infectious and inflammatory complications. It is necessary to develop a screening program based on the characteristics of gynecological, obstetric, reproductive history,

morbidity and local inflammatory gene expression levels. Our data confirm the importance of an integrated approach in assessing a role of infectious factor in origin of reproductive disorders.

**Keywords:** female infertility, recurrent pregnancy loss, endometritis, reproductive medicine

**For citation:** Burduli A.G., Tetrushvili N.K., Balmasova I.P., Donnikov A.E., Krashenninnikova R.V., Kalinina E.A. Clinical and immunological characteristics of women with infertility and/or a history of recurrent pregnancy loss. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(6):836–848. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.697>.

#### Основные моменты

##### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Пациенты с бесплодием и/или привычным выкидышем входят в группу высокого риска по реализации инфекционных осложнений при беременности.
- ▶ Развитие воспалительных заболеваний репродуктивной системы, в частности хронического эндометрита (ХЭ), связано с бесплодием и привычным невынашиванием беременности.
- ▶ Бактериальная колонизация, нарушение рецептивности эндометрия сопутствуют активации провоспалительных механизмов, способствующих отсутствию имплантации и/или прерыванию беременности.

##### Что нового дает статья?

- ▶ Представлена комплексная характеристика и сравнение анамнестических, клинических и иммунологических параметров у женщин с бесплодием и/или привычным выкидышем.
- ▶ Продемонстрирована возможность оценки параметров врожденного иммунитета через оценку экспрессии про- и противовоспалительных факторов в соскобе слизистой цервикального канала и определение разницы в экспрессии матричной РНК (мРНК) гена интерлейкина-1 $\beta$  (*IL-1 $\beta$* ) – одного из ведущих факторов, участвующих в эмбрионально-эндометриальном диалоге, у пациентов с бесплодием и привычным выкидышем в анамнезе.
- ▶ Выявленная разница в уровнях экспрессии гена *IL-1 $\beta$* , кодирующего один из ключевых провоспалительных медиаторов, у пациентов с бесплодием и привычным выкидышем, подразумевает разные механизмы нарушений эмбрионально-эндометриального диалога.

##### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Определена распространенность ультразвуковых признаков ХЭ у женщин с бесплодием и/или привычным выкидышем, что в ряде случаев диктует необходимость дальнейшей гистологической верификации воспаления в слизистой оболочки матки и проведения антибактериальной терапии.
- ▶ При сочетании хронической воспалительной патологии эндометрия с активацией локального иммунитета по данным исследования экспрессии генов врожденного иммунитета, особенно на фоне дисбиотических нарушений микрофлоры, крайне важным у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе является проведение подготовительных мероприятий на прегравидарном этапе, целью которых является коррекция микробиоценоза.
- ▶ Представленные данные особенностей гинекологического, акушерского, репродуктивного анамнеза и характеристика экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета у женщин с бесплодием и/или привычным выкидышем подтверждают важность комплексного подхода в оценке роли инфекционного фактора в генезе нарушений репродуктивной функции.

#### Highlights

##### What is already known about this subject?

- ▶ Patients with infertility and/or recurrent pregnancy loss are at high risk for triggering infectious complications during pregnancy.
- ▶ The inflammatory diseases of the reproductive system particularly chronic endometritis (CE) are associated with infertility and recurrent pregnancy loss.
- ▶ Bacterial colonization and impaired endometrial receptivity are associated with activated proinflammatory mechanisms contributing to implantation failure and/or pregnancy loss.

##### What are the new findings?

- ▶ The comprehensive analysis of anamnestic, clinical and immunological parameters in women with infertility and/or recurrent pregnancy loss is presented.
- ▶ The parameters of innate immunity assessed by analyzing gene expression of pro- and anti-inflammatory factors in the scraping of the cervical mucosa found the difference in the messenger RNA (mRNA) expression for interleukin-1 $\beta$  (*IL-1 $\beta$* ) gene – one of the leading factors involved in the embryonic-endometrial dialogue – in patients with infertility and a history of recurrent pregnancy loss.
- ▶ Difference in expression of *IL-1 $\beta$*  gene, which encodes one of the main pro-inflammatory mediators, in patients with infertility and recurrent pregnancy loss implies different mechanisms of impairment of embryonic-endometrial dialogue.

##### How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The prevalence of CE ultrasound signs in women with infertility and/or recurrent pregnancy loss is determined, which in some cases dictates the need for further histologically verified inflammation in mucosal layer and antibacterial therapy.
- ▶ Women with a history of reproductive losses with current dysbiotic disorders in lower reproductive tract are extremely required to undergo correction of microbiocenosis before pregnancy, especially in case of chronic endometrial inflammatory pathology with accompanying activation of local immunity (according to the study on innate immunity genes expression).
- ▶ The presented data on gynecological, obstetric, reproductive history, mRNA expression of innate immunity genes in women with infertility and/or recurrent pregnancy loss confirm the importance for integrated approach assessing a role of infectious factor in origin of reproductive disorders.

## Введение / Introduction

В научных исследованиях по репродуктивной медицине особое место занимает изучение механизмов и особенностей эмбрионально-эндометриального диалога, целью которого является согласованные процессы адгезии, инвазии, имплантации с последующим прогрессированием беременности. При нарушении взаимодействий развивающегося эмбриона и эндометрия могут возникать нарушения репродуктивной функции, среди которых значительную распространенность получили привычный выкидыш и бесплодие. Обе патологии обладают крайне важной социальной значимостью, учитывая сложности в современной демографической ситуации в Российской Федерации и важность решения проблем повышения рождаемости и снижения репродуктивных потерь.

Самопроизвольный выкидыш – разновидность репродуктивных потерь, самой частой причиной которых являются нарушения синхронности развития эмбриона и плаценты вследствие генетических или хромосомных нарушений [1]. При наличии двух и более самопроизвольных потерь беременности в сроках до 22 недель помимо генетических проблем к причинам прерывания беременности на малых сроках при привычном выкидыше можно отнести наличие воспалительной патологии эндометрия, а также неадекватное развитие иммунных реакций в тканях плаценты с нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов, с нарушением соотношения лимфоцитов Th1/Th2 (англ. T-helper cells type 1/T helper cells type 2; Т-хелперы 1-го типа/Т-хелперы 2-го типа) со смещением в сторону Th1 [2, 3]. В свою очередь нарушение баланса цитокинов с изменением рецептивности эндометрия наблюдается при идиопатическом бесплодии или на последующих этапах прогрессирования гестационного процесса с их последующим влиянием на функционирование плодово-плацентарного комплекса [4].

Развитие воспалительных заболеваний эндометрия, в частности, хронического эндометрита (ХЭ) связано с бесплодием и привычным невынашиванием беременности [5, 6]. ХЭ является достоверным ( $p < 0,05$ ) фактором риска привычного невынашивания беременности (отношение шансов (ОШ) = 4,840; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 1,017–23,022) [7]. Однако на сегодняшний момент остается нерешенной проблема диагностики ХЭ из-за нечеткости диагностических критериев [8]. В связи с этим представляет сложность и определение истинной распространенности данной патологии, которая по данным литературы составляет при бесплодии от 2,8 до 56,8 % [9], а при привычном выкидыше – от 9 до 56 % [10].

Установлена связь воспалительной патологии эндометрия и изменений в балансе и составе микробиоты как репродуктивного тракта, так и желудочно-кишечного тракта. Нарушение микрофлоры влагалища ассо-

циировано с бесплодием [11, 12] и самопроизвольным выкидышем [13]. Известно, что в рамках программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) неудачи имплантации и привычный выкидыш отмечены увеличением разнообразия микробиома и уменьшением доминирования *Lactobacillus* в нижних отделах женской репродуктивной системы. В присутствии сниженного числа *Lactobacillus* и/или при наличии патогенов в полости матки при повторных отсутствиях имплантации и привычной потере беременности происходит формирование провоспалительных иммунных реакций [14, 15]. Крайне важным направлением в молекулярной диагностике и в микробиологических исследованиях является изучение эубиотических и дисбиотических процессов в эндометрии, так как при низком уровне комменсальных бактерий за счет продукции антимикробных пептидов (англ. antimicrobial peptides, AMP), хемокинов и цитокинов эпителиальными клетками происходит поддержание адекватного иммунного и воспалительного ответа в эндометрии. Комменсалы/их метаболиты взаимодействуют с антигенпрезентирующими клетками для обеспечения иммунотолерантного состояния посредством влияния на Т-клеточный иммунитет. При дисбиотических состояниях снижается число AMP, изменяется продукция хемокинов, цитокинов, нарушается целостность и проницаемость эпителиального слоя. Все вышеперечисленные процессы способствуют бактериальной колонизации и запуску провоспалительного пути с последующим нарушением процессов ангиогенеза, рецептивности эндометрия и нарушением прогрессирования беременности [16].

Помимо регламентированных клиническими рекомендациями исследований по выявлению инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта и бактериального вагиноза (микроскопия мазка, молекулярно-генетическая диагностика абсолютных патогенов) и диагностики ХЭ [17, 18] существует возможность оценки взаимодействия организма и микробиоты через оценку экспрессии про- и противовоспалительных факторов и их ассоциации с представителями микробиоты. Учитывая инвазивную процедуру забора и сложности в интерпретации результатов молекулярного/культурального исследования содержимого из полости матки (возможность контаминации при заборе, крайне низкие концентрации ДНК в образцах), важным этапом до проведения расширенного исследования микробиоты репродуктивных путей является уточнение клинических характеристик анамнеза женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и с невынашиванием беременности на прегравидарном этапе обследования с дополнительной оценкой экспрессии матричной РНК (мРНК) генов врожденного иммунитета.

**Цель:** провести комплексный анализ клинических, анамнестических и иммунологических данных у женщин с бесплодием и/или привычным выкидышем в анамнезе.



## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

На базе 2-го акушерского отделения патологии беременности и отделения вспомогательных технологий лечения бесплодия имени Б.В. Леонова ФГБУ НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России проведено поперечное одномоментное исследование, включившее 302 женщин, планирующих беременность.

Пациентки были распределены на 3 группы: группа 1 – 108 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и неудачными попытками ЭКО, группа 2 – 53 пациентки с бесплодием и привычным выкидышем, группа 3 – 141 женщина с привычным выкидышем. Включенным в исследование женщинам проводился анализ гинекологического, акушерского, репродуктивного анамнеза, результатов ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза с последующей оценкой экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета в соскобе слизистой оболочки цервикального канала.

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения:** возраст от 18 до 42 лет; регулярный менструальный цикл; для групп 1 и 2 – длительность бесплодия до 5 лет; трубно-перитонеальный фактор бесплодия, подтвержденный по данным гистеросальпингографии (ГСГ)/эхо-ГСГ или по данным выписки после проведения лапароскопической операции (интраоперационно: нарушение проходимости маточных труб или спаечный процесс в области придатков матки); наличие 2 и более клинических потерь беременности в сроки до 22 недель; для группы 3 – наличие 2 и более клинических потерь беременности в сроки до 22 недель; подписанное информированное согласие.

Всем пациентам, включенным в исследование, проведено УЗИ органов малого таза с целью диагностики гинекологической патологии.

**Критерии исключения:** острые воспалительные заболевания или хронические заболевания в стадии обострения; тяжелая экстрагенитальная патология; онкологические и аутоиммунные заболевания; обострение хронических соматических заболеваний; выраженная тератозооспермия у партнера; наружный генитальный эндометриоз III–IV стадии распространения; хроническая ановуляция; пороки развития половых органов; гинекологическая патология, требующая хирургического лечения (деформирующая полость матки, субмукозная миома, интерстициальная и/или субсерозная миома матки более 4 см, доброкачественные новообразования яичников более 3 см); патология кариотипа; отказ от проведения или отсутствие результатов УЗИ органов малого таза; отказ от участия в исследовании.

### Методы исследования / Study methods

Алгоритм обследования включал в себя УЗИ органов малого таза с целью оценки размеров, структуры матки, шейки матки, яичников, диагностики объемной гинекологической патологии. Диагностическая манипуляция проводилась трансвагинальным датчиком в фолликулярную фазу менструального цикла (5–8-й дни менструального цикла) на аппарате экспертного класса Voluson E8 BT13 (GE Healthcare, США).

Обследование на наличие локального воспалительного процесса в соскобе эпителиальных клеток слизистой оболочки цервикального канала проводили методом РНК-профилирования. Для измерения уровня экспрессии мРНК генов применяли метод количественной полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени с предварительной стадией обратной транскрипции (ОТ-ПЦР). Данную методику использовали с привлечением «Набора реагентов для определения профиля экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета с целью оценки локального воспаления нижних отделов женского репродуктивного тракта методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени» (ИммуноКвантэкс С/В ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Учитывали уровень экспрессии 8 генов: интерлейкинов (англ. interleukin, IL) *IL-1 $\beta$* , *IL-10*, *IL-18*, фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, *TNF- $\alpha$* ), толл-подобного рецептора 4 (англ. toll-like receptor 4, *TLR4*), GATA-связывающего белка 3 (англ. GATA-binding protein 3, *GATA3*), кластера дифференцировки 68 (*CD68*),  $\beta_2$ -микроглобулина. Полученный экспрессионный профиль сравнивали с профилем, характерным для локального воспаления. Мерой сходства является индекс воспаления (ИВ), рассчитанный методом бинарной логистической регрессии с помощью программного обеспечения детектирующего амплификатора ДТ-96 в модификации ДТПрайм М1 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) в автоматическом режиме. При величине ИВ более 60 % регистрировалась локальная воспалительная реакция в соскобе слизистой оболочки цервикального канала [19].

Праймеры и зонды для полимеразной цепной реакции (ПЦР) были подобраны с учетом структуры генов таким образом, чтобы исключить отжиг на матрице геномной ДНК исследуемых и референсных генов. Это позволило не использовать дополнительный этап обработки нуклеиновых кислот ДНК-азой.

Выделение нуклеиновых кислот для определения экспрессии мРНК проводили с использованием комплекта реагентов ПРОБА-НК (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Метод использует лизис клеток с последующей депротеинизацией и осаждением нуклеиновых кислот. Объем образцов после выделения составил 100 мкл.

## Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ выполнен в среде R v 4.4.3 (RStudio 2023.06.1 Build 524, 2009-2023 Posit Software, PBC, США). Сравнение данных производили с использованием параметрических методов статистики. Сравнение групп проведено в режиме попарного сравнения при помощи критериев Фишера (для бинарных данных), t-теста Стьюдента–Уэлча (для количественных данных); t-тест Стьюдента–Уэлча использовали для сравнения выборок при отсутствии равенства дисперсий (поправка Уэлча). Равенство дисперсий между выборками определяли при помощи критерия Левене. Вывод о статистической значимости результатов делали при значении  $p < 0,05$ .

Для представления бинарных данных использовали следующие параметры:  $n$  – число пациентов с признаком,  $N$  – размер группы, % – доля пациентов с признаком. Для представления количественных данных использовали следующие характеристики:  $Me$  – медиана,  $Q_1$  и  $Q_3$  – 25 % и 75 % квантили.

## Результаты и обсуждение / Results and Discussion

В таблицах 1 и 2 представлены результаты анализа возрастных, массо-ростовых характеристик (с учетом распространенности избыточной массы тела и ожирения), данные соматического анамнеза.

Женщины с сочетанной патологией (группа 2) были старше, чем пациентки групп 1 и 3, однако все медианы возрастов всех групп находились не в позднем ре-

продуктивном возрасте (период, когда более важным в причинах развития репродуктивных потерь на ранних сроках беременности становятся возраст-ассоциированные анэуплоидии эмбрионов). Группы исследования были сопоставимы по таким параметрам, как индекс массы тела, избыточная масса тела, распространенность ожирения, соматическая патология (табл. 2), за исключением большей частоты встречаемости доброкачественных заболеваний молочных желез в группе 1 по сравнению с группой 3, что позволяло с полным основанием далее проводить оценку и сравнение особенностей анамнеза между группами.

Далее был проведен анализ гинекологической заболеваемости (табл. 3).

Важным этапом в алгоритме обследования женщин с репродуктивными потерями и бесплодием является проведение УЗИ органов малого таза с оценкой состояния эндометрия, которая позволила выявить сопоставимую между группами распространенность признаков ХЭ ( $p > 0,05$ ). Полип эндометрия по данным УЗИ был выявлен в группе 1 в 11,1%, в группе 2 – в 3,8 % случаев и у 4,3 % женщин группы 3 ( $p > 0,05$ ). Ультразвуковая диагностика ХЭ и полипов эндометрия в ряде случаев (согласно клиническим рекомендациям «Привычный выкидыш») – идиопатический привычный выкидыш, повторные неудачи имплантации – позволяет своевременно направить женщину для гистологической верификации воспалительных изменений в эндометрии с последующим проведением антибактериальной терапии [17, 18], так как в основе локальных иммунных факторов в патогенезе ХЭ важное место

**Таблица 1.** Возраст и массо-ростовые показатели обследованных.

**Table 1.** Age and weight-growth indicators of the women examined.

Анализируемый признак Analyzed parameter	Группа 1 Group 1 N = 108	Группа 2 Group 2 N = 53	Группа 3 Group 3 N = 141	p
Возраст, лет, Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ] Age, years, Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	34,0 [31,0; 36,0]	37,0 [33,0; 40,0]	34,0 [29,8; 37,0]	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$
Масса тела, кг, Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ] Weight, kg, Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	60,0 [54,0; 68,0]	63,0 [55,0; 80,0]	63,0 [57,5; 70,0]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ] Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	21,0 [20,0; 24,0]	23,0 [19,0; 28,0]	23,0 [21,0; 26,0]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Избыточная масса тела, n (%) Overweight, n (%)	8 (7,4)	9 (17,0)	19 (13,5)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	10 (9,3)	9 (17,0)	13 (9,2)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

**Примечание:**  $p_{1-2}$  – значимость различий между группами 1 и 2;  $p_{1-3}$  – значимость различий между группами 1 и 3;  $p_{2-3}$  – значимость различий между группами 2 и 3.

**Note:**  $p_{1-2}$  – significance of differences between group 1 and group 2;  $p_{1-3}$  – significance of differences between group 1 and group 3;  $p_{2-3}$  – significance of differences between group 2 and group 3.

Таблица 2. Распространенность экстрагенитальной коморбидности.

Table 2. Prevalence of extragenital comorbidity.

Анализируемый признак Analyzed parameter	Группа 1 Group 1 N = 108	Группа 2 Group 2 N = 53	Группа 3 Group 3 N = 141	p
Аллергические заболевания, n (%) Allergic diseases, n (%)	1 (0,9)	1 (1,9)	0 (0)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Заболевания сердечно-сосудистой системы, n (%) Cardiovascular diseases, n (%)	5 (4,6)	2 (3,8)	4 (2,8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Заболевания дыхательной системы, n (%) Respiratory diseases, n (%)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,7)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Заболевания мочеполовой системы, n (%) Genitourinary diseases, n (%)	17 (15,7)	6 (11,3)	21 (14,9)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%) Gastrointestinal diseases, n (%)	22 (20,4)	11 (20,8)	20 (14,2)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Заболевание щитовидной железы (гипотиреоз), n (%) Thyroid disease (hypothyroidism), n (%)	19 (17,6)	8 (15,1)	17 (12,1)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Варикозная болезнь, n (%) Varicose veins, n (%)	3 (2,8)	2 (3,8)	5 (3,5)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Железодефицитная анемия, n (%) Iron deficiency anemia, n (%)	8 (7,4)	3 (5,7)	4 (2,8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Доброкачественные образования молочной железы, n (%) Benign breast diseases, n (%)	14 (13,0)	6 (11,3)	5 (3,5)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,022$ $p_{2-3} > 0,05$

**Примечание:**  $p_{1-2}$  – значимость различий между группами 1 и 2;  $p_{1-3}$  – значимость различий между группами 1 и 3;  $p_{2-3}$  – значимость различий между группами 2 и 3.

**Note:**  $p_{1-2}$  – significance of differences between group 1 and group 2;  $p_{1-3}$  – significance of differences between group 1 and group 3;  $p_{2-3}$  – significance of differences between group 2 and group 3.

занимает измененная микробиота с ее триггерными эффектами развития воспаления [6]. Ограничением нашего исследования является отсутствие проведения гистологической верификации ХЭ при наличии УЗИ-признаков воспалительной патологии эндометрия, однако следует принимать во внимание существование ограничений в использовании как морфологических (сложности идентификации эндометриальных стромальных плазматических клеток), так и иммуногистохимических критериев ХЭ (отсутствие международных технических стандартов в исследовании CD138 – маркера плазматических клеток) [20].

Внутриматочные синехии, диагностируемые по данным УЗИ, чаще встречались у женщин группы 3 (14,9 %;  $p_{1-3} = 0,022$ ) и группы 2 (17 %;  $p_{1-2} = 0,022$ ) по сравнению с группой 1 (4,6 %). Данная патология является следствием перенесенного инфекционно-воспалительного процесса в эндометрии или хирургической травмы. В свою очередь по данным литературы отмечена большая распространенность выкидышей

и нежелательных исходов беременности после хирургического рассечения синехий [21]. Учитывая сопоставимую распространенность между группами гистероскопий в анамнезе и ХЭ по данным УЗИ, представляется наиболее вероятным образование синехий в результате реализации инфекционного процесса в полости матки. В свою очередь рассечение внутриматочной перегородки в анамнезе чаще встречалось в группе 2 привычного выкидыша и бесплодия (17,0 %) по сравнению с группой 1 только с бесплодием (1,9 %;  $p_{1-2} = 0,003$ ), что, вероятно, связано с более активной хирургической тактикой при наличии сочетанной патологии по сравнению с ведением пациенток только с бесплодием. Среди причин обоснования подобной терапии можно выделить такие требующие коррекции патологические факторы, как нарушения васкуляризации, сократимости, структуры фиброзной ткани самой перегородки и неадекватную реакцию эндометрия на гормональные стимулы при сопутствующем отягощенном анамнезе [22]. При анализе встречаемости такого



Таблица 3. Распространенность гинекологических заболеваний.

Table 3. Prevalence of gynecological diseases.

Анализируемый признак Analyzed parameter	Группа 1 Group 1 N = 108	Группа 2 Group 2 N = 53	Группа 3 Group 3 N = 141	p
Хронический эндометрит по данным УЗИ, n (%) Ultrasound-verified chronic endometritis, n (%)	18 (16,7)	10 (18,9)	28 (19,9)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Полип эндометрия по данным УЗИ, n (%) Ultrasound-verified endometrial polyp, n (%)	12 (11,1)	2 (3,8)	6 (4,3)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Внутриматочные синехии по данным УЗИ, n (%) Ultrasound-verified intrauterine synechia, n (%)	5 (4,6)	9 (17,0)	21 (14,9)	$p_{1-2} = 0,022$ $p_{1-3} = 0,022$ $p_{2-3} > 0,05$
Наружный генитальный эндометриоз в анамнезе, n (%) History of external genital endometriosis, n (%)	17 (15,7)	13 (24,5)	11 (7,8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,009$
Аденомиоз по данным УЗИ, n (%) Ultrasound-verified adenomyosis, n (%)	32 (29,6)	19 (35,8)	44 (31,2)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Миома матки по данным УЗИ, n (%) Ultrasound-verified uterine fibroids, n (%)	25 (23,1)	17 (32,1)	32 (22,7)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Резекция яичников в анамнезе, n (%) History of ovarian resection, n (%)	23 (21,3)	10 (18,9)	11 (7,8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} > 0,05$
Число гистероскопий в анамнезе, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] Number of hysteroscopies in history, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	1,0 [1,0; 2,0]	1,7 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Расщепление внутриматочной перегородки в анамнезе, n (%) History of intrauterine septal dissection, n (%)	2 (1,9)	9 (17,0)	11 (7,8)	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Конизация шейки в анамнезе, n (%) History of cervical conization, n (%)	2 (1,9)	2 (3,8)	4 (2,8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Мультифолликулярные яичники по данным УЗИ, n (%) Ultrasound-verified multifollicular ovaries, n (%)	12 (11,1)	6 (11,3)	4 (2,8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,04$

**Примечание:** УЗИ – ультразвуковое исследование;  $p_{1-2}$  – значимость различий между группами 1 и 2;  $p_{1-3}$  – значимость различий между группами 1 и 3;  $p_{2-3}$  – значимость различий между группами 2 и 3.

**Note:**  $p_{1-2}$  – significance of differences between group 1 and group 2;  $p_{1-3}$  – significance of differences between group 1 and group 3;  $p_{2-3}$  – significance of differences between group 2 and group 3.

хирургического подхода как миомэктомии в анамнезе статистически значимые отличия в группах не определены ( $p > 0,05$ ).

При анализе распространенности наружного генитального эндометриоза в анамнезе более частая встречаемость данной патологии по сравнению с пациентками с привычным выкидышем (группа 3) определена в группе сочетанной патологии (группа 2) – 7,8 и 24,5 % ( $p_{2-3} = 0,009$ ). Хотя разница между показателями при попарном сравнении между другими группами не достигала статистической значимости ( $p_{1-2} > 0,05$ ;  $p_{1-3} > 0,05$ ), стоит обратить внимание на показатель в группе бесплодия (группа 1), составивший 15,7 %. Влияние эндометриодных гетеротопий

на фертильность обусловлено как наличием воспалительных изменений в перитонеальной жидкости, пролиферацией макрофагов и фагоцитарной дисфункцией с нарушением цитокинового баланса, окислительным стрессом, так и сопутствующими изменениями в эндометрии с формированием резистентности к прогестерону [23], а также наличием большего числа хирургических вмешательств, влияющих на овариальный резерв. Так, у пациентов с изолированным бесплодием (группа 1) по сравнению с привычным выкидышем (группа 3) чаще определены резекции яичников в анамнезе (21,3 и 7,8 %;  $p_{1-3} = 0,008$ ).

Несмотря на невключение в исследование женщин с нерегулярным циклом и ановуляторным беспло-

дием, большая распространенность УЗИ-признаков мультифолликулярных яичников определена в группе бесплодия (группа 1) и группе сочетанной патологии (группа 2) по сравнению с женщинами с привычным выкидышем (группа 3) – 11,1, 11,3 и 2,8 % ( $p_{1-3} = 0,04$ ;  $p_{2-3} = 0,04$ ), что может быть обусловлено включением пациенток с овulatoryными фенотипом синдрома поликистозных яичников (фенотип С).

В репродуктивном анамнезе (табл. 4) в группе сочетанной патологии (группа 2) по сравнению с группой бесплодия (группа 1) отмечено большее число беременностей (4,0 [3,0; 4,0] и 1,0 [0,0; 1,0];  $p_{1-2} < 0,001$ ), доли самопроизвольных выкидышей (50,9 % и 5,6 %;  $p_{1-2} < 0,001$ ), распространенности вторичного бесплодия (24,5 и 11,1 %;  $p_{1-2} < 0,001$ ) и количества попыток ЭКО (1,0 [0,0; 3,0] и 0,0 [0,0; 2,0];  $p_{1-2} = 0,002$ ).

Определение уровней экспрессии генов врожденного иммунитета с целью оценки локального воспалительного процесса в соскобе эпителиальных клеток слизистой оболочки цервикального канала продемонстрировало разницу в уровнях экспрессии мРНК гена *IL-1β* в группе бесплодия (группа 1) и у пациен-

ток с привычным выкидышем в анамнезе (группа 3) – 4,6 [3,5; 5,3] и 4,9 [4,1; 5,8] ( $p_{1-3} = 0,044$ ). При анализе остальных параметров различия между группами были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ) (табл. 5).

Интерлейкин-1β входит в состав семейства IL-1, является провоспалительным медиатором, вырабатываемым дендритными клетками, моноцитами крови, Т-клетками и тканевыми макрофагами. IL-1β играет важную роль в децидуализации стромальных клеток, наиболее высокий уровень его экспрессии клетками цитотрофобласта определен в I триместре беременности, описано его протромботическое влияние на систему гемостаза, особенно при наличии антифосфолипидных антител [24].

По данным литературы, оценка связи уровня IL-1β и исходов беременности продемонстрировала противоречивые результаты [24]: определены как низкие уровни IL-1β в эндометрии женщин с привычным выкидышем, так и высокие показатели экспрессии при данной патологии.

При изучении роли IL-1β в патогенезе повторных неудач имплантаций определено нарастание его кон-

Таблица 4. Репродуктивный анамнез.

Table 4. Reproductive history.

Анализируемый признак Analyzed parameter	Группа 1 Group 1 N = 108	Группа 2 Group 2 N = 53	Группа 3 Group 3 N = 141	p
Количество беременностей в анамнезе, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] Number of pregnancies in history, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	1,0 [0,0; 1,0]	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [2,0; 5,0]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
Срочные роды, n (%) Term birth, n (%)	12 (11,1)	13 (24,5)	42 (29,8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
Преждевременные роды, n (%) Preterm birth, n (%)	9 (8,3)	6 (11,3)	14 (9,9)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Самопроизвольный выкидыш, n (%) Spontaneous miscarriage, n (%)	6 (5,6)	27 (50,9)	65 (46,)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
Внематочная беременность, n (%) Ectopic pregnancy, n (%)	13 (12,0)	6 (11,3)	9 (6,4)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Бесплодие первичное, n (%) Primary infertility, n (%)	96 (88,9)	40 (75,5)	0 (0,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,037$
Бесплодие вторичное, n (%) Secondary infertility, n (%)	12 (11,1)	13 (24,5)	0 (0,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,037$
Число попыток ЭКО, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] Number of IVF attempts, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	0,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

**Примечание:** ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение;  $p_{1-2}$  – значимость различий между группами 1 и 2;  $p_{1-3}$  – значимость различий между группами 1 и 3;  $p_{2-3}$  – значимость различий между группами 2 и 3.

**Note:**  $p_{1-2}$  – significance of differences between group 1 and group 2;  $p_{1-3}$  – significance of differences between group 1 and group 3;  $p_{2-3}$  – significance of differences between group 2 and group 3.

Таблица 5. Оценка уровней экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета.

Table 5. Assessment of mRNA expression levels of innate immunity genes.

Анализируемый признак Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] Analyzed parameter Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Группа 1 Group 1 N = 108	Группа 2 Group 2 N = 53	Группа 3 Group 3 N = 141	p
Интерлейкин-1 $\beta$ , Log Interleukin-1 $\beta$ , Log	4,6 [3,5; 5,3]	4,7 [3,6; 5,6]	4,9 [4,1; 5,8]	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> = 0,044 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Интерлейкин-10, Log Interleukin 10, Log	1,7 [0,0; 2,2]	2,0 [0,0; 2,5]	1,7 [0,3; 2,5]	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Интерлейкин-18, Log Interleukin-18, Log	3,4 [2,8; 3,9]	3,6 [2,8; 4,0]	3,4 [2,9; 3,9]	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Фактор некроза опухоли-альфа, Log Tumor necrosis factor-alpha, Log	2,6 [1,9; 3,2]	2,7 [1,9; 3,4]	2,8 [2,1; 3,4]	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Толл-подобный рецептор 4, Log Toll-like receptor 4, Log	2,2 [1,2; 2,8]	2,3 [1,4; 2,9]	2,3 [1,4; 3,0]	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
GATA-связывающий белок 3, Log GATA-binding protein 3, Log	2,6 [1,9; 3,1]	2,6 [1,8; 3,0]	2,4 [1,7; 3,1]	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Кластер дифференцировки 68 (CD68), Log Cluster of differentiation 68 (CD68), Log	3,6 [2,9; 4,0]	3,6 [2,7; 4,1]	3,5 [3,0; 4,0]	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
$\beta_2$ -микроглобулин, Log $\beta_2$ -microglobulin, Log	5,4 [4,7; 5,7]	5,4 [4,8; 6,0]	5,4 [4,8; 5,9]	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Индекс воспаления, % Inflammation index, %	97,9 [61,7; 100,0]	98,7 [64,4; 100,0]	99,9 [88,9; 100,0]	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05

**Примечание:** Log – log-трансформированное количество копий на 1 мл; p<sub>1-2</sub> – значимость различий между группами 1 и 2; p<sub>1-3</sub> – значимость различий между группами 1 и 3; p<sub>2-3</sub> – значимость различий между группами 2 и 3.

**Note:** Log – log-transformed number of copies per 1 ml; p<sub>1-2</sub> – significance of differences between group 1 and group 2; p<sub>1-3</sub> – significance of differences between group 1 and group 3; p<sub>2-3</sub> – significance of differences between group 2 and group 3.

центрации в крови в случае прогрессирования беременности и отсутствие подобной тенденции при отрицательном тесте на беременность или при ее последующем прерывании [25]. Анализ связи концентраций IL-1 $\beta$  в эндометриальной жидкости и исходов беременности продемонстрировал противоположные результаты [26].

Учитывая выявленную в нашем исследовании разницу в уровнях экспрессии гена IL-1 $\beta$  в группах бесплодия (группа 1) и привычного выкидыша (группа 3) на фоне высоких интегральных показателей индекса воспаления во всех изученных группах (ИВ > 60 %; p > 0,05), можно предположить разные механизмы реализации нарушений эндометриально-эмбрионального диалога на общем воспалительном фоне. Определены разные временные характеристики влияния данного интерлейкина, в том числе его более выраженное участие не на этапах имплантации, а на более поздних этапах прогрессирования беременности [26].

## Заключение / Conclusion

В репродуктивном тракте женщины взаимодействие комменсальной флоры и локального иммунитета в норме осуществляется через контролируемые воспалительные реакции. Распространенность ХЭ как проявления воспалительной реакции слизистой оболочки по данным УЗИ у женщин с привычным выкидышем и бесплодием, а также в группе сочетанной патологии может достигать 20 %. У женщин с сочетанием привычного выкидыша и бесплодия по сравнению с группой пациенток с бесплодием в анамнезе чаще определены внутриматочные синехии как проявление выраженного перенесенного инфекционного процесса в полости матки.

При сочетании хронической воспалительной патологии эндометрия с активацией локального иммунитета по данным исследования экспрессии генов врожденного иммунитета, особенно на фоне дисбио-



тических нарушений микрофлоры крайне важным у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе является проведение подготовительных мероприятий на прегравидарном этапе, целью которых является коррекция микробиоценоза, учитывая высокий риск реализации инфекционно-воспалительных осложнений беременности.

Выявленная разница в экспрессии одного из генов врожденного иммунитета – гена *IL-1β*, кодирующего один из ключевых провоспалительных медиаторов, у пациентов с бесплодием и привычным выкидышем, а также отсутствие статистической зна-

чимости при сравнении данных групп с группой сочетанной патологии подразумевает разные механизмы нарушений эмбрионально-эндометриального диалога и/или различные временные периоды влияния данного интерлейкина на прогрессирование нарушений во взаимодействии развивающегося эмбриона и организма матери.

Представленные данные особенностей гинекологического, акушерского, репродуктивного анамнеза подтверждают важность комплексного подхода в оценке роли инфекционного фактора в генезе нарушений репродуктивной функции.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 31.10.2025. В доработанном виде: 23.12.2025. Принята к печати: 24.12.2025. Опубликована: 30.12.2025.	Received: 31.10.2025. Revision received: 23.12.2025. Accepted: 24.12.2025. Published: 30.12.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Бурдули А.Г. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, окончательное одобрение версии работы перед публикацией; Тетруашвили Н.К., Балмасова И.П., Донников А.Е., Крашенникова Р.В., Калинина Е.А. – существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, редактирование текста с целью повышения его научной значимости, окончательное одобрение версии работы перед публикацией.	Burduli A.G. – developing the study concept and design, material collection and processing, data analysis, text writing, final proofreading approved before publication; Tetruashvili N.K., Balmasova I.P., Donnikov A.E., Krashennikova R.V., Kalinina E.A. – significantly contributed to developing the study concept and design, text editing to enhance its scientific relevance, final proofreading approved before publication.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, протокол № 6 от 17.09.2023.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethics Committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Protocol No. 6 dated of 17.09.2023.
Раскрытие данных	Data sharing
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, доступны по запросу автору, ответственному за корреспонденцию, после одобрения ведущим исследователем.	The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## Литература:

- Шешукова Н.А., Боровкова Е.И., Большакова О.В. Этиопатогенетические варианты спонтанного выкидыша. *Гинекология*. 2014;16(2):84–8.
- Kuroda K., Ikemoto Y., Horikawa T. et al. Novel approaches to the management of recurrent pregnancy loss: The OPTIMUM (Optimization of Thyroid function, Thrombophilia, Immunity, and Uterine Milieu) treatment strategy. *Reprod Med Biol*. 2021;20(4):524–36. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12412>.
- Keller C. C., Eikmans M., van der Hoorn M.P., Lashley L.E.E.L.O. Recurrent miscarriages and the association with regulatory T cells; A systematic review. *J Reprod Immunol*. 2020;139:103105. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103105>.
- Wu L., Liao A., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T cell-related endometrial gene expression in normal and complicated pregnancies. In: Endometrial gene expression. Ed. J. Kwak-Kim. *Springer, Cham*, 2020. 51–66. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-28584-5\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-28584-5_3).
- Ticconi C., Inversetti A., Marraffa S. et al. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1427454. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1427454>.
- Колесникова Н.В., Филиппов Е.Ф. Иммунологические аспекты бесплодия при хроническом эндометрите. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(3):155–62. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-3-6>.
- Михалев С.А., Радзинский В.Е., Оразов М. Р. и др. Хронический эндометрит в патогенезе привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2024;12(3):33–7. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-3-33-37>.
- Галкина Д.Е., Макаренко Т.А. Современные представления об этиологии патогенетических механизмов хронического эндометрита. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(1):115–26. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.362>.
- Zou Y., Li S., Ming L. et al. The correlation between chronic endometritis and tubal-factor infertility. *J Clin Med*. 2022;12(1):285. <https://doi.org/10.3390/jcm12010285>.
- Li Y., Yu S., Huang C. et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):187–196.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.001>.
- Hong X., Zhao J., Yin J. et al. The association between the pre-pregnancy vaginal microbiome and time-to-pregnancy: a Chinese pregnancy-planning cohort study. *BMC Med*. 2022;20(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02437-7>.
- Singer M., Borg M., Ouburg S., Morré S.A. The relation of the vaginal microbiota to early pregnancy development during in vitro fertilization treatment – a meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(4):223–9. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.01.007>.
- Haahr T., Zacho J., Bräuner M. et al. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(2):200–7. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15178>.
- Al-Nasiry S., Ambrosino E., Schlaepfer M. et al. The interplay between reproductive tract microbiota and immunological system in human reproduction. *Front Immunol*. 2020;11:378. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00378>.
- Bardos J., Fiorentino D., Longman R.E., Paidas M. Immunological role of the maternal uterine microbiome in pregnancy: pregnancies pathologies and altered microbiota. *Front Immunol*. 2020;10:2823. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02823>.
- Odendaal J., Black N., Bennett P.R. et al. The endometrial microbiota and early pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2024;39(4):638–46. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead274>.
- Клинические рекомендации – Привычный выкидыш – 2025-2026-2027 (16.05.2025). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. 15 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/721\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/721_2). [Дата обращения: 20.09.2025].
- Клинические рекомендации – Женское бесплодие – 2024-2025-2026 (22.07.2024). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. 27 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/641\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/641_2). [Дата обращения: 20.09.2025].
- Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 04.04.2016 г. № РЗН 2016/3903. Инструкция по применению набора реагентов для определения профиля экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета с целью оценки локального воспаления нижних отделов женского репродуктивного тракта методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени (ИммуноКвантэкс С/У). М.: ООО «НПО ДНК-Технология». Режим доступа: <https://goszdravnadzor.ru/ru-roszdravnadzora-rzn-2016-3903-ot-04-aprelya-2016-goda>. [Дата обращения: 20.09.2025].
- Singh N., Sethi A. Endometritis – diagnosis, treatment and its impact on fertility – a scoping review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):538–46. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>.
- Weng X.L., Xie X., Liu C.B., Yi J.S. Postoperative reproductive results of infertile patients with intrauterine adhesions: A retrospective analysis. *J Int Med Res*. 2022;50(9):3000605221119664. <https://doi.org/10.1177/03000605221119664>.
- Wadat H., Meyer R., Axelrod M. et al. Pregnancy outcomes following hysteroscopic resection of uterine septum: does the size matter? a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):872. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07712-y>.
- Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В. Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(2):28–33. <https://doi.org/10.17116/repro201824228-33>.
- Günther V., Allahqoli L., Deenadayal-Mettler A. et al. Molecular determinants of uterine receptivity: comparison of successful implantation, recurrent miscarriage, and recurrent implantation failure. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17616. <https://doi.org/10.3390/ijms242417616>.
- Kreines F.M., Nasioudis D., Minis E. et al. IL-1beta predicts IVF outcome: A prospective study. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(11):2031–5. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1296-0>.
- Boomsma C.M., Kavelaars A., Eijkemans M.J. et al. Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF. *Hum Reprod*. 2009;24(6):1427–35. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep011>.

## References:

- Sheshukova N.A., Borovkova E.I., Bolshakova O.V. Etiopathogenetic variants of spontaneous miscarriage. [Etiopatogeneticheskie varianty spontannogo vykidysa]. *Ginekologiya*. 2014;16(2):84–8. (In Russ.).
- Kuroda K., Ikemoto Y., Horikawa T. et al. Novel approaches to the management of recurrent pregnancy loss: The OPTIMUM (Optimization of Thyroid function, Thrombophilia, Immunity, and Uterine Milieu) treatment strategy. *Reprod Med Biol*. 2021;20(4):524–36. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12412>.
- Keller C. C., Eikmans M., van der Hoorn M.P., Lashley L.E.E.L.O. Recurrent miscarriages and the association with regulatory T cells; A systematic review. *J Reprod Immunol*. 2020;139:103105. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103105>.
- Wu L., Liao A., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T cell-related endometrial gene expression in normal and complicated pregnancies. In: Endometrial gene expression. Ed. J. Kwak-Kim. *Springer, Cham*, 2020. 51–66. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-28584-5\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-28584-5_3).
- Ticconi C., Inversetti A., Marraffa S. et al. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1427454. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1427454>.

6. Kolesnikova N.V., Filippov E.F. Immunologic aspects of infertility in chronic endometritis. [Immunologicheskie aspekty besplodiya pri hronicheskom endometrite]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2024;8(3):155–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-3-6>.
7. Mikhalev S.A., Radzinskiy V.E., Orazov M.R. Chronic endometritis in the pathogenesis of recurrent miscarriage. [Hronicheskij endometrit v patogeneze privychnogo nevnashivaniya beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2024;12(3):33–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-3-33-37>.
8. Galkina D.E., Makarenko T.A. Current concepts on etiology of the pathogenetic mechanisms related to chronic endometritis. [Sovremennye predstavleniya ob etiologii patogeneticheskikh mekhanizmov hronicheskogo endometrita]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(1):115–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.362>.
9. Zou Y., Li S., Ming L. et al. The correlation between chronic endometritis and tubal-factor infertility. *J Clin Med*. 2022;12(1):285. <https://doi.org/10.3390/jcm12010285>.
10. Li Y., Yu S., Huang C. et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):187–196.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.001>.
11. Hong X., Zhao J., Yin J. et al. The association between the pre-pregnancy vaginal microbiome and time-to-pregnancy: a Chinese pregnancy-planning cohort study. *BMC Med*. 2022;20(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02437-7>.
12. Singer M., Borg M., Ouburg S., Morré S.A. The relation of the vaginal microbiota to early pregnancy development during in vitro fertilization treatment – a meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(4):223–9. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.01.007>.
13. Haahr T., Zacho J., Bräuner M. et al. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(2):200–7. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15178>.
14. Al-Nasiry S., Ambrosino E., Schlaepfer M. et al. The interplay between reproductive tract microbiota and immunological system in human reproduction. *Front Immunol*. 2020;11:378. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00378>.
15. Bardos J., Fiorentino D., Longman R.E., Paidas M. Immunological role of the maternal uterine microbiome in pregnancy: pregnancies pathologies and altered microbiota. *Front Immunol*. 2020;10:2823. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02823>.
16. Odendaal J., Black N., Bennett P.R. et al. The endometrial microbiota and early pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2024;39(4):638–46. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead274>.
17. Clinical guidelines – Recurrent pregnancy loss – 2025-2026-2027 (16.05.2025). [Klinicheskie rekomendacii – Privychnyi vykidysh – 2025-2026-2027 (16.05.2025)]. Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2025. 15 p. (In Russ.). Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/721\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/721_2). [Accessed: 20.09.2025].
18. Clinical guidelines – Female infertility – 2024-2025-2026 (22.07.2024). [Klinicheskie rekomendacii – Zhenskoe besplodie – 2024-2025-2026 (22.07.2024)]. Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2024. 27 p. (In Russ.). Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/641\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/641_2). [Accessed: 20.09.2025].
19. Registration certificate for a medical device dated of April 4, 2016, No. RZN 2016/3903. Instructions for use of a reagent kit for determining the mRNA expression profile of innate immunity genes for the purpose of assessing local inflammation of the lower female reproductive tract using real-time RT-PCR (ImmunoQuantex C/V). [Registracionnoe udostoverenie na medicinskoe izdelie ot 04.04.2016 g. № RZN 2016/3903. Instrukciya po primeneniyu nabora reagentov dlya opredeleniya profilya ekspressii mRNK genov vrozhdennogo immuniteta s cel'yu ocenki lokal'nogo vospaleniya nizhnih otdelov zhenskogo reproduktivnogo trakta metodom OT-PCR v rezhime real'nogo vremeni (ImmunoKvanteks S/V)]. Moscow: OOO «NPO DNK-Tekhnologiya». (In Russ.). Available at: <https://goszdravnadzor.ru/ru-roszdravnadzora-rzn-2016-3903-ot-04-aprelya-2016-goda>. [Accessed: 20.09.2025].
20. Singh N., Sethi A. Endometritis – diagnosis, treatment and its impact on fertility – a scoping review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):538–46. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>.
21. Weng X.L., Xie X., Liu C.B., Yi J.S. Postoperative reproductive results of infertile patients with intrauterine adhesions: A retrospective analysis. *J Int Med Res*. 2022;50(9):3000605221119664. <https://doi.org/10.1177/03000605221119664>.
22. Watad H., Meyer R., Axelrod M. et al. Pregnancy outcomes following hysteroscopic resection of uterine septum: does the size matter? a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):872. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07712-y>.
23. Adamyan L.V., Martirosyan Y.O., Asaturova A.V. Etiopathogenesis of endometriosis-associated infertility (a review). [Etiopatogenez endometrio-associirovannogo besplodiya (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2018;24(2):28–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201824228-33>.
24. Günther V., Allahqoli L., Deenadayal-Mettler A. et al. Molecular determinants of uterine receptivity: comparison of successful implantation, recurrent miscarriage, and recurrent implantation failure. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17616. <https://doi.org/10.3390/ijms242417616>.
25. Kreines F.M., Nasioudis D., Minis E. et al. IL-1beta predicts IVF outcome: A prospective study. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(11):2031–5. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1296-0>.
26. Boomsma C.M., Kavelaars A., Eijkemans M.J. et al. Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF. *Hum Reprod*. 2009;24(6):1427–35. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep011>.

**Сведения об авторах / About the authors:**

**Бурдули Анна Георгиевна**, к.м.н. / **Anna G. Burduli**, MD, PhD. E-mail: [burdulianna@gmail.com](mailto:burdulianna@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2849-5426>. eLibrary SPIN-code: 9906-5290.

**Тетруашвили Нана Картлосовна**, д.м.н., проф. / **Nana K. Tetruashvili**, MD, Dr Med Sci, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9201-2281>.

**Балмасова Ирина Петровна**, д.м.н. / **Irina P. Balmasova**, MD, Dr Med Sci. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>.

**Донников Андрей Евгеньевич**, к.м.н. / **Andrey E. Donnikov**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3504-2406>.

**Крашениникова Регина Викторовна** / **Regina V. Krashenninnikova**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2903-1225>.

**Калинина Елена Анатольевна**, д.м.н., проф. / **Elena A. Kalinina**, MD, Dr Med Sci, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8922-2878>.