

# ОПЫТ РЕГИОНОВ

УДК 616-074:618.177-089.888.11

**Н.В. Мальцева\***, **Л.А. Маркина\*\***, **Л.Г. Баженова\***,  
**Т.С. Чирикова\***, **Т.И. Белогорлова\***

E-mail: NinaMaltseva@nm.ru

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ $\alpha_2$ -МАКРОГЛОБУЛИНА И АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ $\alpha_2$ -ГЛИКОПРОТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ

\*ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный  
институт усовершенствования врачей МЗ РФ;

\*\*Городская клиническая больница № 1,  
г. Новокузнецк

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – один из способов решения проблемы бесплодия. Однако несмотря на то, что в 90% случаев удается осуществить перенос эмбрионов (ПЭ), беременность наступает только у каждой третьей пациентки. Изучение причин неудач при ЭКО является актуальной задачей, решение которой не представляется возможным без получения соответствующих сведений о макроглобулинах. Макроглобулины как антипротеолитики и иммуномодуляторы принимают участие в репродуктивной функции на этапах оплодотворения яйцеклетки, имплантации эмбрионов и в процессе вынашивания беременности [1]. Цель настоящей работы заключалась в сравнительном изучении количественных изменений в сыворотке крови женщин двух макроглобулинов –  $\alpha_2$ -макроглобулина (МГ) и ассоциированного с беременностью  $\alpha_2$ -гликопротеина (АБГ) – в раннем гестационном периоде при физиологически наступившей беременности и беременности, индуцированной ЭКО и ПЭ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании приняли участие 45 женщин в возрасте от 24 до 42 лет (в среднем 30,6 года), обратившихся в Зональный перинатальный центр г. Новокузнецка для проведения программ экстракорпорального оплодотворения, из них 15 женщин с абсолютным трубным бесплодием и 30 женщин с верифицированным диагнозом

трубно-перитонеального бесплодия как следствие воспалительных заболеваний органов малого таза, т.е. острого клинического синдрома, развивающегося при восходящем инфицировании эндометрия, маточных труб и/или окружающих тканей. Формирование группы обследуемых женщин осуществлялось по критериям включения и исключения. Критериями включения считались установленная в результате гистеросальпингографии и/или лапароскопии трубно-перитонеальная форма бесплодия, предстоящая первая попытка экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и возраст пациенток не старше 42 лет. В критерии исключения входили наличие других факторов бесплодия, кроме трубно-перитонеального (эндометриоз, аномалии развития матки и др.), ЭКО в анамнезе, возраст старше 42 лет. Для обеспечения однородности изучаемых групп при оценке результатов ЭКО в критерии исключения были добавлены ненормальные показатели спермограммы, применение для обеспечения фазы десенсилизации только агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, недостаточный ответ яичников на индукцию супероуляции (менее 4 фолликулов), отсутствие возможности переноса 3 эмбрионов, низкое качество переносимых эмбрионов GR 3,4.

Для получения объективной оценки репродуктивной функции бесплодных пар и определения рационального подхода к их ведению в программах ЭКО и ПЭ обследование пациенток до реализации программ проводилось в рамках стандартов: динамика концентраций гонадотропных и половых гормонов, клиническое и биохимическое обследования, гемостазиограмма, обследование и лечение инфекций, входящих в TORCH-комплекс, обследование на онко- и соматическую патологию. Выявленные нарушения корректировались. По показаниям проводилась противовоспалительная терапия, направленная на эрадикацию патогенных микроорганизмов (*Chl. trachomatis*, *Mic.genitalium*, *N.gonorrhoeae*), энзимотерапия и иммунокоррекция.

Индукцию супероуляции осуществляли по стандартным протоколам с использованием диферелина (Ipsen, 0,1 мг) и пурегона (Organon, 100-300 МЕ) или менопура (Ferring, 2-4 мг). Забор ооцитов осуществлялся путем трансвагинальной пункции фолликулов под ультразвуковым контролем с использованием аппарата «Алоса». После подсчета количества полученных ооцитов и оценки их качества по общепринятой шкале (нормального качества – 4-5 баллов, измененные – менее 4 баллов) ооциты культивировали в 4-луночных планшетах в среде IVF («Medicult», Дания) при температуре 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Обработку спермы проводили методом swim-up с использованием среды Sperm preparation («Medicult», Дания). Ооциты оплодотворяли через 5 часов после их пункции, добавляя 50000-100000 подвижных сперматозоидов на ооцит. Через 18-20 часов после оплодотворения ооциты исследовали на на-

личие пронуклеусов на инвертируемом микроскопе при увеличении  $\times 400$ . Дальнейшую оценку дробления и качества эмбрионов проводили через 46-48 часов культивирования, применяя критерии Раковски на 3-и сутки развития. Перенос эмбрионов осуществлялся на 3-и-4-е сутки культивирования, в количестве 3-4 эмбрионов на 6-й-8-й клеточной стадии деления, под ультразвуковым контролем. Наступление клинической беременности оценивали через 3-4 недели после переноса эмбрионов по наличию плодного яйца в полости матки, визуализированного при УЗИ.

Клинико-биохимическое обследование пациенток включало определение содержания двух представителей семейства макроглобулинов:  $\alpha_2$ -макроглобулина (МГ) и ассоциированного с беременностью  $\alpha_2$ -гликопротеина (АБГ) в крови пациенток. Их концентрацию определяли в образцах сыворотки крови, взятой до начала проведения программы ЭКО, во время забора ооцитов путем трансвагинальной пункции фолликулов и в момент диагностики клинической беременности (на 3-й-4-й неделе после проведения эмбриотрансфера) методом ракетного иммуноэлектрофореза [2] с применением высокоспецифичных антител [3]. Содержание сывороточных макроглобулинов также было определено у 17 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста во вторую фазу менструального цикла и у 14 женщин с физиологически наступившей беременностью в сроке 3-4 недели, в возрасте  $26 \pm 0,1$  года. Статистический анализ проводили с использованием программы InStat 2 (Sigma, США). Стандартная обработка включала подсчет средних арифметических величин (М) и их стандартных ошибок (SEM). Сравнение массивов данных осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили посредством вычисления коэффициента корреляции Спирмана (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### *Содержание МГ в сыворотке крови обследуемых женщин*

Полученные данные показали (таблица), что уровень МГ в сыворотке крови у женщин с физиологически наступившей беременностью в гестационном сроке 3-4 недели (группа 2), варьируя от 2,76 мкмоль/л до 5,79 мкмоль/л, статистически значимо не отличался от такового у здоровых небеременных женщин контрольной группы (1,45–4,28 мкмоль/л, группа 1), хотя у двух из 14 обследованных беременных пациенток были зафиксированы значения концентрации МГ, превышающие 4,28 мкмоль/л.

У пациенток с трубным бесплодием до начала проведения программ ЭКО (группы 3-1 и 4-1, таблица) сывороточное содержание МГ также не отличалось от содержания этого белка у здоровых небеременных

женщин контрольной группы, как в среднем, так и по диапазону индивидуальной variability. Концентрация МГ варьировала от 1,93 до 3,86 мкмоль/л у женщин 3-1 группы (отрицательный результат ЭКО) и от 1,79 до 4,55 мкмоль/л у женщин 4-1 группы (с клиническими беременностями после ЭКО). При этом 50% женщин с концентрацией МГ в крови от 2,75 мкмоль/л (2 г/л) до 4,55 мкмоль/л (3,3 г/л) забеременели в результате ЭКО, в то время как с низкой концентрацией МГ ( $< 2,75$  мкмоль/л) забеременели только 36% женщин.

Применение гонадотропинов для индукции суперовуляции привело к повышению концентрации МГ у некоторых женщин. Так, у 13 (29,5%) из 44 обследованных пациенток показатели МГ превысили 4,1 мкмоль/л (3 г/л), причем максимальные составили 6,21 мкмоль/л и 6,07 мкмоль/л соответственно в группах 3-2 и 4-2. Вследствие этого повышения в среднем уровень МГ поднялся на 25% по сравнению с предыдущим сроком обследования (от  $3,01 \pm 0,15$  мкмоль/л,  $n=25$  до  $3,83 \pm 0,16$  мкмоль/л,  $n=44$ ,  $p=0,0009$ ), соответствуя сывороточному содержанию белка при физиологической беременности в сроке гестации 3-4 недели ( $p>0,05$ ), что свидетельствует о связи уровня этого макроглобулина в крови с содержанием в организме половых стероидов.

Концентрация МГ в среднем сохранялась повышенной через 3-4 недели после переноса эмбрионов в обеих группах женщин. Независимо от исхода программы ЭКО она варьировала сходно: от 2,75 мкмоль/л до 6,07 мкмоль/л – у забеременевших женщин и от 2,48 мкмоль/л до 6,76 мкмоль/л – у незабеременевших, что соответствует индивидуальной variability этого показателя у женщин с физиологически наступившей беременностью в сроке 3-4 недели. Однако в группе 4-3 у 11 (84,6%) из 13 забеременевших женщин наблюдался подъем уровня МГ приблизительно на 20% по сравнению с предыдущим сроком обследования, т.е. от  $3,39 \pm 0,33$  мкмоль/л до  $4,3 \pm 0,34$  мкмоль/л (коэффициент корреляции Спирмана=0,8257,  $p=0,0017$ ), и лишь у двух – незначительное снижение. Отмеченный рост показателя МГ до значений, превышающих 5,5 мкмоль/л, у двух (28,6%) из 7 незабеременевших женщин из группы 3-3, по-видимому, является последствием индукции суперовуляции. У остальных пяти (71,4%) обследованных из группы 3-3 наблюдалось снижение концентрации МГ в среднем на 28% ( $p=0,0317$ ), от  $4,22 \pm 0,32$  мкмоль/л до  $3,03 \pm 0,22$  мкмоль/л.

### *Содержание АБГ в сыворотке крови обследуемых женщин*

Результаты показали (таблица), что уровень АБГ в сыворотке крови у женщин с физиологически наступившей беременностью в гестационном сроке 3-4 недели (группа 2), варьируя от 0,017 мкмоль/л до 0,064 мкмоль/л, статистически значимо не от-

личался от соответствующего показателя у здоровых небеременных женщин контрольной группы (0,003–0,069 мкмоль/л, группа 1). Молярное соотношение МГ/АБГ у небеременных женщин варьировало от 24 до 1539, а у беременных женщин – от 54 до 174, т.е. в среднем уменьшилось в 6,5 раз (табл.). Вследствие большого диапазона колебаний индивидуальных показателей АБГ статистически значимой разницы в индексах МГ/АБГ между небеременными и беременными женщинами не было установлено, но у 9 из 15 обследованных небеременных женщин (60%) индекс МГ/АБГ превышал значение 174. Это позволяет полагать, что у большинства женщин с физиологически наступившей беременностью в гестационном сроке 3-4 недели все-таки наблюдается прирост количества АБГ, видимо, за счет активации его биосинтеза, что, в конечном итоге, и снижает молярное соотношение МГ/АБГ.

Нами не было обнаружено значимого различия в уровне АБГ в группах у женщин с верифицированным диагнозом трубно-перитонеального бесплодия и контрольной группы здоровых небеременных женщин (таблица). Анализ индивидуальной вариабельности результатов выявил, что концентрация АБГ колебалась от 0,003 до 0,064 мкмоль/л у женщин группы 3-1 и от 0,003 до 0,044 мкмоль/л у женщин группы 4-1, укладываясь в диапазон показателей этого белка у здоровых небеременных женщин. Показатель МГ/АБГ варьировал от 30-50 до 1042 в обеих группах, т.е. как у небеременных женщин контрольной группы.

Индукция супероуляции гонадотропинами (группы 3-2 и 4-2, таблица) не влияла на содержание АБГ. Однако между индивидуальными показателями концентрации АБГ у женщин этих групп и до проведения программ ЭКО (группы 3-1 и 4-1) была обнаружена высокая коррелятивная связь (коэффициент Спирмана=0,7583,  $p<0,0001$ ), отражающая отсутствие или однотипность изменений индивидуальных показателей. Так, у 35 из 43 женщин после индукции супероуляции концентрация этого белка оставалась практически неизменной или обнаруживала слабый рост. Видимо, за счет последнего эффекта при росте у этих пациенток количества МГ до  $3,9\pm 0,18$  мкмоль/л показатель МГ/АБГ, варьируя от 45 до 1639, в среднем составил  $526\pm 77$ , не отличаясь от такового у здоровых небеременных женщин контрольной группы. Однако у пяти из оставшихся женщин в группе 3-2 наблюдался существенный подъем уровня АБГ от 0,036–0,064 мкмоль/л (до начала проведения программ ЭКО) к 0,097–0,278 мкмоль/л (после индукции супероуляции), в среднем от  $0,05\pm 0,006$  мкмоль/л до  $0,14\pm 0,03$  мкг/мл ( $p=0,0159$ ), а молярное соотношение МГ/АБГ составило всего  $24\pm 6$ . В группе 4-2 у оставшихся трех женщин также была зафиксирована высокая концентрация АБГ – от 0,078 мкмоль/л до 0,189 мкмоль/л ( $0,14\pm 0,03$  мкмоль/л). Так же как у женщин из группы 3-2, у них были выявлены слабый рост или стабильность концентрации МГ и, соответственно, низкое молярное соотношение

МГ/АБГ ( $30\pm 5$ ). В совокупности у этих восьми женщин индекс МГ/АБГ в среднем ( $26\pm 4$ ) оказался значительно меньше, чем у здоровых небеременных женщин контрольной группы – более чем в 26 раз ( $p=0,0069$ ), и существенно меньше, чем у женщин с физиологически наступившей беременностью – в 4 раза ( $p<0,0001$ ). При этом средняя концентрация АБГ ( $0,14\pm 0,02$  мкмоль/л) у них была выше в 3,6 раза соответствующего показателя при физиологической беременности ( $p<0,0001$ ) и почти в 6 раз выше среднего показателя у здоровых небеременных женщин ( $p<0,0001$ ). Таким образом, полученные результаты указывают на более активный биосинтез АБГ по сравнению с МГ после индукции супероуляции у некоторых женщин по сравнению со здоровыми небеременными женщинами и женщинами с нормальной беременностью в сроке 3-4 недели.

Через 3-4 недели после ПЭ концентрация АБГ была определена у семи незабеременевших женщин (группа 3-3). Среди них у двух женщин она не изменилась по сравнению с предыдущим сроком обследования, у трех – снизилась на 60-70%, а у двух – повысилась в 6 раз. Соответственно, индекс МГ/АБГ у первых двух женщин снизился в 1,5 раза на фоне стабильности концентрации АБГ за счет уменьшения содержания МГ, у трех – повысился в 2,5 раза на фоне снижения концентрации обоих белков и у последних двух пациенток – снизился в 4,5 раза при повышении концентрации обоих белков. Таким образом, у четырех женщин было обнаружено уменьшение соотношения МГ/АБГ до  $532\pm 238$ , а у трех – повышение до  $1191\pm 86$ , т.е. до уровня здоровых небеременных женщин ( $p>0,05$ ). При этом индивидуальные показатели АБГ варьировали от 0,003 мкмоль/л до 0,053 мкмоль/л, а МГ/АБГ – от 107 до 1340, т.е. находились практически в физиологическом диапазоне.

У всех забеременевших пациенток после ЭКО (группа 4-3) концентрация АБГ повысилась в среднем в 7 раз по сравнению с небеременными женщинами контрольной группы, и в 4 раза, по сравнению с уровнем при физиологической беременности. Концентрация АБГ варьировала от 0,03 мкмоль/л до 0,46 мкмоль/л, а индекс МГ/АБГ изменялся от 7 до 121 у разных пациенток. Средний его показатель был самым низким из обследованных групп, меньше, чем у небеременных женщин, почти в 14 раз, и в два раза по сравнению со здоровыми беременными женщинами (таблица).

Соотношение МГ/АБГ отрицательно коррелировало с фактом наступления беременности ( $r=-0,79$ ,  $p<0,0001$ ), а между концентрацией АБГ и фактом наступления беременности корреляция была положительной ( $r=0,5612$ ,  $p=0,01$ ), что дополнительно указывает на тесную связь между макроглобулинами и беременностью.

Таким образом, высокая концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $>2,75$  мкмоль/л) у женщин с трубным бесплодием в программах ЭКО часто ассоциируется с наступлением клинической беременности.

Таблица

**Содержание  $\alpha_2$ -макроглобулина и ассоциированного с беременностью  $\alpha_2$ -гликопротеина в сыворотке крови женщин при нормальной и индуцированной ЭКО беременности (мкмоль/л)**

Группы обследуемых женщин	№ п/п	МГ (мкмоль/л)	АБГ (мкмоль/л)	МГ/АБГ (моль/моль)
Здоровые небеременные женщины	1	3,2±0,22 (15)	0,024±0,006 (15)	696,7±153,3 (15)
Нормальная беременность 3-4 недели	2	3,69±0,21 (14)	0,039±0,004 (14)	107,52±10,37 (14)
Отрицательный результат ЭКО	3-1 (до программы ЭКО)	2,9±0,15 (14) $p_{ФБ}=0,0051$	0,025±0,006 (13)	277,97±91 (14) $p_1=0,0342$
	3-2 (после стимуляции суперовуляции)	3,91±0,23 (22) $p_1=0,0172$ $p_{3-1}=0,0017$	0,044±0,014 (22)	380,15±81,15 (22) $p_{ФБ}=0,0119$
	3-3 (через 3-4 недели после эмбриотрансфера)	3,94±0,62 (7)	0,017±0,009 (7) $p_{ФБ}=0,0461$	814,91±187,16 (7) $p_{ФБ}=0,0023$ $p_{3-1}=0,0369$ $p_{3-2}=0,0481$
Положительный результат ЭКО	4-1 (до программы ЭКО)	3,16±0,29 (11)	0,022±0,005 (11) $p_{ФБ}=0,0131$	322,3±96,5 (11) $p_{ФБ}=0,0199$
	4-2 (после стимуляции суперовуляции)	3,75±0,23 (22)	0,035±0,011 (21)	489,33±115,06 (21) $p_{ФБ}=0,0111$
	4-3 (через 3-4 недели после эмбриотрансфера)	4,095±0,32 (13)	0,17±0,04 (13) $p_1=0,0003$ $p_{ФБ}=0,0004$ $p_{3-3}=0,0005$ $p_{4-1}<0,0001$ $p_{4-2}=0,0002$	49,9±11,74 (13) $p_1=0,001$ $p_{ФБ}=0,0011$ $p_{3-3}<0,0001$ $p_{4-1}=0,0059$ $p_{4-2}=0,0054$

Пояснения к таблице:

Данные представлены как  $M \pm SEM$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $SEM$  – стандартная ошибка среднего.

$p$  – достигнутый уровень значимости различий между данными; нижний индекс указывает номер сравниваемой группы.

В круглых скобках – количество обследованных женщин.

Индукция суперовуляции гонадотропинами может сопровождаться повышением уровня обоих макроглобулинов – МГ и АБГ. Через 3-4 недели после переноса эмбрионов уровень МГ остается повышенным независимо от результативности проведенных программ. Значимый рост содержания ассоциированного с беременностью  $\alpha_2$ -гликопротеина в сыворотке крови регистрируется при наступлении клинической беременности, причем он существенно выше значений при физиологически наступившей беременности такого же гестационного периода.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что семейство макроглобулинов объединяет гомологичные белки, ассоциированные с

беременностью. Повышение сывороточного уровня  $\alpha_2$ -макроглобулина в среднем на 50%, а ассоциированного с беременностью  $\alpha_2$ -гликопротеина в 8 раз установлено к концу I триместра нормальной гестации [4, 5]. Количественные изменения МГ в первые недели беременности прежде не исследовались, а рост сывороточной концентрации АБГ был зафиксирован при нормальной беременности в сроке 3 недели [6]. Результаты настоящей работы не выявили статистически значимых изменений количества обоих макроглобулинов в крови женщин в сроке физиологической беременности 3-4 недели, хотя было обнаружено, что уровень МГ и АБГ может повышаться у части беременных женщин в различной степени. Поскольку в среднем абсолютное количество МГ превалировало над таковым АБГ более чем в

100 раз у небеременных и в 90 раз при беременности в исследуемом сроке, доминирующий над МГ прирост количества АБГ в крови здоровых беременных женщин подтверждается анализом молярного соотношения МГ/АБГ. У беременных оно уменьшено в среднем более чем в 6 раз по сравнению с небеременными женщинами, явно указывая на более активный биосинтез АБГ, чем МГ. Видимо, благодаря этому в последующие сроки беременности уровень АБГ быстро растет, вследствие чего его абсолютное количество в III триместре беременности составляет уже 30% от такового МГ [7].

У пациенток с трубным бесплодием до начала проведения программ ЭКО сывороточное содержание МГ и АБГ практически не отличалось от такового у здоровых небеременных женщин. Однако после проведения индукции супероуляции у части женщин наблюдалось повышение абсолютного количества МГ (у 50% пациенток) и АБГ (у 18% пациенток), а также обнаружено резкое снижение молярного соотношения МГ/АБГ, даже по сравнению с показателем при физиологической беременности. Этот факт свидетельствует о положительной связи уровня обоих макроглобулинов с содержанием в организме половых стероидов и находит подтверждение в литературе [6].

Наступившая клиническая беременность в результате ЭКО, по нашим данным, часто ассоциируется с высокой концентрацией сывороточного МГ, как исходной, до проведения программ ЭКО, так и в сроке беременности 3-4 недели. Изначально высокий уровень этого белка может являться благоприятным прогностическим признаком индуцированной ЭКО беременности у женщин с трубным бесплодием. Наше предположение подкрепляется данными других авторов. Установлено [8], что повышенный уровень МГ (1,91-2,58 г/л) в сыворотке крови после индукции супероуляции сопряжен со сниженным риском развития синдрома овариальной гиперстимуляции. Авторы предлагают использовать низкий показатель сывороточного МГ (1,45-1,73 г/л) для прогноза формирования этого синдрома. Одним из механизмов, лежащих в его основе, может быть связывание и инактивация  $\alpha_2$ -макроглобулином ростового фактора сосудистого эндотелия в фолликулярной жидкости (vascular endothelial growth factor) [8]. Кроме того, показано, что количество МГ в фолликулярной жидкости преовуляторных фолликулов коррелирует с их размером [9], от которого зависит эффективный фолликулогенез и качество забираемых ооцитов.

Каких-либо данных по количественным изменениям второго макроглобулина, ассоциированного с беременностью  $\alpha_2$ -гликопротеина, при индуцированной ЭКО беременности нами в литературе не обнаружено. Наши исследования выявили, что такая беременность сопряжена с более высоким показателем концентрации сывороточного АБГ, чем физиологическая беременность в этом же сроке гестационного периода. Это может быть связано с допустимыми отличиями в

иммунной регуляции индуцированной и физиологической беременностей.

Сравнительный анализ количественных изменений двух макроглобулинов при физиологической и индуцированной ЭКО беременности, проведенный в настоящей работе, показал, что их молярное соотношение может быть более показательным параметром, чем их абсолютные концентрации. Это укладывается в рамки концепции о компенсаторных взаимоотношениях белков семейства макроглобулинов [10], структурных и функциональных аналогов, но имеющих различную степень выраженности иммунорегуляторных свойств [11], и обосновывает необходимость одновременного исследования всех макроглобулинов при изучении их роли в различных биологических феноменах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н.А. Зорин, В.Г. Левченко, Р.М. Зорина, В.Н. Зорина. Роль макроглобулинов в репродуктивной функции // Акушерство и гинекология. -2005. - № 4.- С. 7-9.
2. N.H. Axelsen, E. Bock . Electroimmunoassay (rocket immunoelectrophoresis) // Scand. J. Immunol. -1983. -Vol.17 (Suppl. 10). - P. 113-24.
3. Н.А. Зорин, С.Г. Жабин, О.Ф. Лыкова, Р.М. Зорина, В.С. Горин, Т.И. Белогорлова, Т.С. Чирикова, Н.А. Краюшкина. Белки плазмы и сыворотки крови доноров // Клини. лаб. диагн. -1992. - № 9-10. - С.13-15.
4. Н.А. Зорин, В.С. Горин, Р.М. Зорина, Н.А. Митрофанов, С.Г. Жабин, О.Б. Дубленников, Н.В. Мальцева. Белки беременности у небеременных, беременных, рожениц и родильниц // Акушерство и гинекология. -1990. - № 3. - С. 65-67.
5. Н.В. Мальцева, В.Г. Левченко, В.Н. Зорина, А.А. Дубовик, Н.Н. Васильева. Сравнительный анализ содержания  $\alpha_2$ -макроглобулина и ассоциированного с беременностью протеина А в крови и моче при нормальной беременности и гестозе // Бюллетень СО РАМН. - 2005. - № 4. - С. 119-126.
6. Petersen С.М.  $\alpha_2$ -Macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum levels,  $\alpha_2$ -macroglobulin receptors, cellular synthesis and aspects of function in relation to immunology // Dan. Med. Bull. 1993. - Vol. 40.- P. 409-446.
7. Н.В.Мальцева. Сравнительное изучение иммунологических свойств альфа2-макроглобулина и ассоциированного с беременностью альфа2-гликопротеина. Дис. ...канд. биол.наук: 14.00.36 / Новосибирск, 1991. – 132 с.
8. McElhinney B., Ardill J., Caldwell C., Lloyd F., McClure N. Ovarian hyperstimulation syndrome and assisted reproductive technologies: why some and not others?// Hum Reprod. -2002. - Vol. 17(6). - P. 1548-1553.
9. Gentry P.A., Zareie M., Liptrap R.M. Fibronectin concentrations correlate with ovarian follicular size and estradiol values in equine follicular fluid // Anim Reprod Sci. - 1996. - Vol. 45(1-2). – P. 91-102.
10. Н.А. Зорин, Р.М. Зорина, В.С. Горин, С.Г. Жабин, Н.В. Мальцева. Семейство макроглобулинов (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 1993. – № 1. – С. 52-56.
11. N.V. Maltseva, N.A.Zorin. The comparison of immunoregulatory properties of human alpha-2-macroglobulin and pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein // Russian Journal of Immunology. - 1997. - Vol.2. - № 2. - P. 97-102.

**COMPARATIVE ANALYSIS OF HUMAN  
SERUM  $\alpha_2$ -MACROGLOBULIN AND PREG-  
NANCY-ASSOCIATED  $\alpha_2$ -GLYCOPROTEIN  
LEVELS IN BLOOD SERUM OF WOMEN IN  
EXTRACORPOREAL FERTILISATION**

**N.V. Mal'tseva, L.A. Markina, L.G. Bagenova,  
T.S. Chirikova, T.I. Belogorlova**

**SUMMARY**

Quantitative changes of serum  $\alpha_2$ -macroglobulin (MG) and pregnancy-associated  $\alpha_2$ -glycoprotein (PAG) were investigated in 45 women with tubular

infertility before their entering in extracorporeal fertilization programs (ECF), after hormonal induction of ovulation and 3-4 weeks after the embryo transfers (ET). Seventeen healthy non-pregnant women and 14 women with physiological pregnancy in terms of 3-4 weeks were observed as controls.

Macroglobulin concentration in the samples of blood serum was determined using rocket immunoelectrophoresis. The results showed that gonadotropin-stimulated ovulation results in increase of MG and PAG levels, and their high serum concentration is kept both at positive and at negative ECF results 3-4 weeks after ET. MG may be favorable prognosis criterion of ECF efficiency because its high serum concentration associates with the occurrence of induced pregnancy.

---