

УДК 618.177:918.146-002-003.218-07:612.017.1

К.В. Серeda

Стан локального цервікального імунітету в жінок із непліддям

Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 5(168): 28-33; doi 10.15574/HW.2023.168.28

For citation: Sereda KV. (2023). State of local cervical immunity in women with infertility. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(168): 28-33; doi 10.15574/HW.2023.168.28.**Мета** — вивчити окремі показники локального імунітету в жінок із непліддям різного походження та ранніми цервікальними ураженнями.**Матеріали та методи.** Обстежено стан локального цервікального імунітету в 496 жінок, яких поділено на групи залежно від причини неплідності, а кожну групу — на підгрупи А і В залежно від наявності уражень цервікального епітелію. 128 жінок I групи мали ендокринну причину, 122 пацієнтки II групи — трубно-перитонеальний фактор непліддя, а 121 пацієнтка III групи — чоловічий фактор порушення фертильності. 125 здорових жінок сформували групу контролю (ГК). До підгруп А увійшли жінки з результатом рідинної цитології NILM: IA — 100 жінок, IIA — 70, IIIA — 68, ГКА — 88. До підгруп В увійшли жінки, що мали результат рідинної цитології ASC-US (атипові клітини невизначеного походження), LSIL (легкого ступеня інтраепітеліальне ураження) та HSIL (тяжкого ступеня інтраепітеліальне ураження): IB — 28 пацієнток, IIB — 52, IIIB — 53, ГКВ — 37. У всіх пацієнток методом полімеразної ланцюгової реакції визначено вміст інтерлейкіна-8 і -6 (ІЛ-8, ІЛ-6), лактоферину та секреторного інгібітора протеїнази лейкоцитів у матеріалі, отриманому для проведення рідинної цитології.**Результати.** У всіх пацієнток із непліддям виявлено підвищену концентрацію секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (від 314,1 до 398,7 pg/ml) та знижений вміст лактоферину (від 13,6 до 28,6 pg/ml) порівняно з групою здорових жінок (114,8 і 64,8 pg/ml, відповідно). У жінок із непліддям трубно-перитонеального та чоловічого походження виявлено підвищені концентрації ІЛ-8 від (659,9 до 878,8 pg/ml), ніж у групі ендокринного непліддя (302,9 pg/ml) та в групі здорових жінок (282,4 pg/ml).**Висновки.** Вміст ІЛ-8 у цервікальному слизі вірогідно вищий у жінок із непліддям трубно-перитонеального (838 pg/ml) і чоловічого походження (659,9 pg/ml), ніж у здорових жінок (289,4 pg/ml) і в жінок з ендокринним непліддям (302,3 pg/ml). Вміст секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази в цервікальному слизі підвищений у всіх пацієнток із непліддям незалежно від його причини (від 314,1 pg/ml до 398,9 pg/ml), у групі здорових жінок — 144,8 pg/ml. Вміст лактоферину в слизі цервікального каналу знижений у всіх пацієнток із порушеною фертильністю (від 13,6 pg/ml до 28,6 pg/ml), у групі здорових жінок — 64,8 pg/ml.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: непліддя, інтерлейкіни, ранні цервікальні ураження, лактоферин, секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази.

State of local cervical immunity in women with infertility

K.V. Sereda

Kyiv City Centre for Reproductive and Perinatal Medicine, Ukraine

Purpose — to study certain indicators of local immunity in women with infertility of various origins and early cervical lesions**Materials and methods.** The state of local cervical immunity was examined in 496 women, who were divided into groups depending on the cause of infertility, and each group was divided into subgroups A and B depending on the presence of cervical epithelial lesions. 128 women in the Group I had an endocrine cause, 122 patients in the Group II had a tubal-peritoneal factor of infertility, and 121 patients in the Group III had a male factor of fertility disorder. 125 healthy women formed the control group (CG). Subgroup A included women with NILM liquid cytology results: IA — 100 women, IIA — 70, IIIA — 68, GCA — 88. Subgroups B included women with ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance), LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) and HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion): IB — 28 patients, IIB — 52, IIIB — 53, CGB — 37. In all patients, the content of interleukin-8 and -6 (IL-8, IL-6), lactoferrin and secretory leukocyte proteinase inhibitor in the material obtained for liquid cytology was determined by polymerase chain reaction.**Results.** In all patients with infertility, an increased concentration of secretory leukocyte proteinase inhibitor (from 314.1 to 398.7 pg/ml) and a decreased lactoferrin content (from 13.6 to 28.6 pg/ml) were found compared to the group of healthy women (114.8 and 64.8 pg/ml, respectively). In women with tubal and peritoneal infertility and male infertility, higher concentrations of IL-8 were found (659.9 to 878.8 pg/ml) than in the group of endocrine infertility (302.9 pg/ml) and in the group of healthy women (282.4 pg/ml).**Conclusions.** IL-8 content in cervical mucus is probably higher in women with tubal-peritoneal infertility (838 pg/ml) and male infertility (659.9 pg/ml) than in healthy women (289.4 pg/ml) and in women with endocrine infertility (302.3 pg/ml). The content of secretory inhibitor of leukocyte proteinase in cervical mucus was increased in all patients with infertility, regardless of its cause (from 314.1 pg/ml to 398.9 pg/ml), in the group of healthy women — 144.8 pg/ml. 3. The content of lactoferrin in the mucus of the cervical canal was reduced in all patients with impaired fertility (from 13.6 pg/ml to 28.6 pg/ml), in the group of healthy women — 64.8 pg/ml.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: infertility, interleukins, early cervical lesions, lactoferrin, secretory leukocyte proteinase inhibitor.

Непліддя являє собою нездатність пари отримати вагітність через 12 місяців регулярного статевого життя без контрацепції. Особливість цього діагнозу полягає саме в тому, що він стосується пари, а не окремо чоловіка або жінки, хоча діагностичний пошук проводиться завжди саме в них. 12,7% жінок репродуктивного віку у світі не отримують запланованої вагітності [4]. Лише 85% усіх пацієнтів із непліддям мають ідентифіковану його причину, серед яких — овуляторна дисфункція, трубний і чоловічий фактор. Решта 15% пар мають нез'ясовану причину розладів фертильності. До факторів, що знижують фертильність, належать спосіб життя, довкілля, куріння, надлишкова вага [1].

Важливою складовою успішної реалізації репродуктивної функції є біоценоз піхви та цервікальний слиз. Зміни мікрофлори піхви, відтак зміни реакції на її вміст, можуть порушувати фертильність за рахунок зростання вмісту в цервікальному слизові фактора некрозу пухлини та інтерферону- γ [15]. Власне, вміст саме цих чинників підвищується в цервікальному слизі жінок із непліддям, причину якого не з'ясовано. Механізми, за рахунок яких прозапальні цитокини в слизі перешкоджають заплідненню, остаточно не відомі, припускають, що це пов'язано з підвищеною активністю натуральних кілерів [20]. Вміст цервікального каналу, крім слизу, також має у своєму складі численні фактори локальної імунної відповіді — секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази (СІЛП), кольпопектин, лактоферин, епітеліальний β -дефензин, що регулюють запальну реакцію. В умовах хронічного запального процесу крипти цервікального каналу секретують слиз зі значно зменшеною в'язкістю, що ускладнює рух сперматозоїдів [18].

Водночас поширеність різного ступеня тяжкості цервікальних уражень є також досить високою, і так само в їхньому патогенезі важливу роль відіграють фактори локальної імунної відповіді. 99% усіх випадків цервікального раку асоційовані з вірусом папіломи людини, важливу роль відіграє поєднання цього вірусу з вірусом простого герпесу [22]. Показано, що висока концентрація прозапальних цитокинів у цервікальному слизі призводить до вірусної трансформації сквамозного епітелію, а самі клітини з явищами атипії здатні виділяти прозапальні інтерлейкіни (ІЛ) [24]. D. Osaigwu та співавт. (2019) у статті, присвяченій вмісту прозапального ІЛ-8 у матеріалі, набраному для

проведення тесту рідинної цитології, порівняли імунну систему з протипожежною охороною, яка намагається ізолювати пожежу, тобто запальний процес від поширення. Для цього відбувається міграція імунокомпетентних клітин до вогнища ураження, відтак — інтенсивний синтез прозапальних месенджерів. Утім обов'язковою компонентою будь-якої запальної реакції є стимуляція проліферації клітин, яка в уражених вірусом папіломи людини сквамозних клітинах, зі скомпроментованою здатністю до апоптозу, стає поштовхом до атипової трансформації [16].

Інтерлейкін-8 — один із провідних цитокинів прозапальної дії, активність якого реалізується шляхом стимуляції нейтрофілів, макрофагів та інших місцевих імунокомпетентних клітин [14]. Для прогресування атипової трансформації клітин при ранніх цервікальних ураженнях (РЦУ) важливе значення має також його ангіогенна активність [19].

Секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази — один із локально активних факторів, що впливає на імунну запальну реакцію. Його гіперпродукція є відповіддю на місцевий імунний запальний процес [11]. Невелика за розмірами серинова пептидаза має дуже широкий спектр дії — пригнічує синтез прозапальних цитокинів, нейтрофільну інфільтрацію тканин тощо. Такий широкий спектр дії пов'язаний із властивістю молекули проникати в ядро імунокомпетентних клітин і пригнічувати експресію генів, які регулюють вказані процеси [7]. Іншими словами, зростання фактора при запальному процесі є спробою обмежити його активність, тобто маркером його надмірності.

Отже, активація локальної запальної реакції є властивою рисою як непліддя, так і РЦУ, дослідження їхнього взаємовпливу може мати значення для підвищення ефективності лікування обох станів.

Мета дослідження — вивчити окремі показники локального імунітету в жінок із непліддям різного походження та РЦУ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 496 жінок, які звернулися по консультацію до Київського міського центру репродуктивної медицини протягом 2020–2023 рр., з них 371 жінка звернулася з причини ненастання вагітності, всі випадки відповідали міжнародним критеріям непліддя. Після детального збору анамнезу та проведення ультразвукового

Таблиця 1
Вміст інтерлейкіна-8 у цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення, pg/ml
IA (n=100) IB (n=28)	302,3±34,07* 558,3±40,19 ^α *
IIA (n=70) IIB (n=52)	838,8±57,27 ^α 787,8±61,01 ^α
IIIA (n=68) IIIB (n=53)	659,9±29,82 ^α 878,8±98,4,3 ^α
ГКА (n=88) ГКВ (n=37)	289,4±19,0,7 456,6±35,30*

Примітки: * — відмінності між підгрупами в межах групи є вірогідними;
α — відмінність з ГКА є вірогідною.

й лабораторних досліджень пацієнток поділено на такі групи: 128 жінок I групи мали ендокринну причину непліддя, 122 пацієнтки II групи — трубно-перитонеальний фактор непліддя, 121 пацієнтка III групи — чоловічий чинник порушення фертильності. 125 жінок, які звернулися до центру для планового профілактичного огляду, сформували групу контролю (ГК). Після виконання ПАП-тесту методом рідинної цитології пацієнток усіх груп поділено ще на дві підгрупи залежно від виявлення уражень цервікального епітелію. До підгруп А увійшли жінки з результатом рідинної цитології NILM (негативний щодо інтраепітеліальних уражень): IA — 100 жінок, IIA — 70, IIIA — 68, ГКА — 88. До підгруп В — жінки, які мали результат рідинної цитології ASC-US (атипові клітини невизначеного походження), LSIL (легкого ступеня інтраепітеліальне ураження) та HSIL (тяжкого ступеня інтраепітеліальне ураження): IB — 28 пацієнток, IIB — 52, IIIB — 53, ГКВ — 37. У дослідженні не виявлено випадків цервікального раку.

У всіх пацієнток взято матеріал із цервікального каналу методом, аналогічним забору матеріалу для рідинної цитології, — спеціальною щіточкою, яка при повертанні захоплює матеріал із внутрішньої поверхні цервікального каналу та з вагінальної частини шийки матки. Щіточку розміщували у спеціальному буферному розчині, який заморожували для зберігання та транспортування. Після розморожування зразки використовували для виконання імуноферментного аналізу на обладнанні Київського міського центру репродуктивної медицини, застосовуючи відповідні набори реактивів «Elabscience» (США).

Так, визначено вміст ІЛ-8, ІЛ-6, лактоферину та СІПЛ у матеріалі, отриманому для проведення рідинної цитології.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження

ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Для статистичної оцінки отриманих результатів використано Т-критерій Вілкоксона, обчислене значення Т порівняно з табличним для цієї кількості спостережень, за його меншого значення відмінності між групами прийнято вірогідними. Для встановлення взаємозв'язку факторів у межах групи застосовано критерій кореляції Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлення патології плоского цервікального епітелію відбувається скринінгово методом рідинної та традиційної цитології, рідинна цитологія є більш чутливою для цього [9]. Перевагою методу є можливість отримання розчину, що містить не лише клітини епітелію, але й численні фактори цервікального слизу, що відіграють роль у регуляції клітинної проліферації в тому числі.

У нормальних умовах клітини слизової оболонки секретують незначну кількість ІЛ-8. Такі нормальні умови функціонування цервікального епітелію відмічалися в пацієнток ГК, які не мали скарг на ненастання вагітності і у яких не виявлено РЦУ (табл. 1). Утім, усі підгрупи з РЦУ мали вміст ІЛ-8, що вірогідно перевищував показник. Z. Vahedpour та співавт. виявили значне зростання ІЛ-8 у шийці матки за наявності цервікального ураження різного ступеня [21]. Проте в наведеному дослідженні в пацієнток із непліддям трубно-перитонеального та чоловічого походження вміст ІЛ-8 у матеріалі, взятому для проведення рідинної цитології, був значно підвищеним як за РЦУ, так і без них. За результатами порівняння підгруп між собою виявлено, що в підгрупах В його вміст був вищим, ніж у підгрупах А лише в ГК та в групі ендокринного походження непліддя.

Виявлене значне підвищення локального вмісту ІЛ-8 у жінок із непліддям трубно-перитонеального та чоловічого походження, а особливо на тлі РЦУ, можна розглядати в подвійному розрізі. Так, показано роль ІЛ-8 у стимуляції проліферації клітин, що в разі порушеного апоптозу може мати туморогенну дію [6]. Водночас, Н. Malvezzi та співавт. (2019) вивчали зв'язок між концентраціями ІЛ-6 і ІЛ-8 у сироватці та перитонеальній рідині в жінок з ендометріозом та непліддям і хронічним тазовим болем.

Таблиця 2
Вміст інтерлейкіна-6 у цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення, pg/ml
IA (n=100)	135,7±44,05*
IB (n=28)	347,5±34,52 ^α *
IIA (n=70)	188,6±65,43*
IIB (n=52)	298,0±49,03 ^α *
IIIA (n=68)	114,1±89,83*
IIIB (n=53)	321,4±88,46 ^α *
ГКА (n=88)	134,6±19,02
ГКВ (n=37)	289,6±25,36*

Примітки: * — відмінності між підгрупами в межах групи є вірогідними;
α — відмінність з ГКА є вірогідною.

Таблиця 3
Вміст секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази в цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення, pg/ml
IA (n=100)	328,9±14,51 ^α
IB (n=28)	379,4±45,21 ^α
IIA (n=70)	324,61±64,23 ^α
IIB (n=52)	398,7±76,13 ^α
IIIA (n=68)	314,1±59,43 ^α
IIIB (n=53)	323,4±68,56 ^α
ГКА (n=88)	144,8±10,17
ГКВ (n=37)	389,5±15,16*

Примітки: * — відмінності між підгрупами в межах групи є вірогідними;
α — відмінність з ГКА є вірогідною.

Попри запальне походження больового синдрому при ендометріозі та прозапальну активність обох цитокінів, пряму залежність показано саме для неплідності, а не для хронічного тазового болю [12]. R. Adamczak та співавт. (2022) вивчали вміст прозапальних цитокінів у фолікулярній рідині, отриманій у 40 жінок при пункції фолікула в рамках циклу допоміжних репродуктивних технологій. Показано негативну залежність між вмістом ІЛ-8 у ній та кількістю отриманих якісних ембріонів [2]. Тобто стимульована запальним процесом надлишкова продукція ІЛ-8 є одним із факторів, що відіграє роль у комплексному патогенезі порушеної фертильності.

Пацієнтки ГК мали цервікальну концентрацію ІЛ-6 у межах 134 pg/ml, проте наявність РЦУ підвищувала цей показник удвічі (табл. 2). На відміну від ІЛ-8, в усіх групах обстежених підвищений вміст ІЛ-6 був властивим лише тим підгрупам, у яких виявлені супутні ураження цервікального епітелію. ІЛ-6 — потужний прозапальний медіатор, що бере участь у реалізації системних реакцій. Його дія реалізується через стимуляцію В-клітин, а також посилений синтез печінкових білків гострої фази, гемопоетинів. J. Yan та співавт. (2020) виявили, що підвищена концентрація саме цього цитокіну є найбільш показовою ознакою перитонеальної рідини при трубному генезі неплідності [23]. G. Incognito та співавт. (2023) вивчали вміст ІЛ-6 у фолікулярній рідині та ендометрії хворих з ендометріозом, показавши прогностичне значення цього показника щодо порушення фертильної функції [10]. Попри це, у наведеному дослідженні не виявлено значного підвищення локальної концентрації фактора в цервікальному слизі на тлі непліддя. РЦУ супроводжуються підвищеним вмістом ІЛ-6 у шийці матки, як і ІЛ-8, що виступає як свідченням запального процесу, так і без-

посереднім фактором атипової трансформації клітин [21].

Наступним показником локальної відповіді, який вивчали, був СІЛП. Відмінність його від інших факторів полягає саме у здатності регулювати надмірне утворення інших прозапальних чинників (табл. 3).

На відміну від ІЛ-6, показники СІЛП були підвищеними в цервікальному слизі в усіх підгрупах пацієнток із непліддям, відмінностей між підгрупами не виявлено. Якщо високий вміст ІЛ-8 у цервікальному слизі всіх пацієнток II та III групи можна пояснити саме запальним процесом як однією зі складових порушення фертильності, то пацієнтки з ендокринним фактором неплідності не мають такої складової. I. Madendag та співавт. (2020) вивчали вміст СІЛП в цервікальному слизі 50 жінок з неплідністю невстановленого походження. У жінок із порушеною репродуктивною функцією цервікальна концентрація фактора була статистично вірогідно вищою, ніж у здорових жінок контрольної групи [11]. T. Samejima та співавт. (2021) показали навіть роль фактора в процесах ремодельовання шийки матки напередодні пологів, у тому числі передчасних, що має чітку кореляцію з вмістом прозапальних цитокінів та ефективно пригнічується екзогенним прогестероном [17]. Тобто СІЛП може мати самостійне значення як фактор порушеної здатності до реалізації репродуктивної функції.

Водночас V. Ajila та співавт. (2019) показали, що в пацієнтів із передраковими змінами та раком слизової ротової порожнини сироваткова концентрація СІЛП була значно вищою, ніж у пацієнтів контрольної групи [3]. Автори пояснили це можливістю пропукхлинною активністю, пов'язавши

Таблиця 4
Вміст лактоферину в цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення, ng/ml
IA (n=100)	20,8±3,44 ^α
IB (n=28)	19,9±2,52 ^α
IIA (n=70)	28,6±4,32 ^α
IIIB (n=52)	16,6±8,23 ^α
IIIA (n=68)	24,3±5,93 ^α
IIIB (n=53)	13,6±6,34 ^α
ГКА (n=88)	64,8±8,23
ГКВ (n=37)	43,5±15,16

Примітка: ^α — відмінність з ГКА є вірогідною.

Таблиця 5
Кореляція між цервікальною концентрацією інтерлейкіна та лактоферину

Підгрупа	Коефіцієнт кореляції Пірсона
Підгрупа IA (n=100)	-0,124
Підгрупа IB (n=28)	-0,679
Підгрупа IIA (n=70)	-0,281
Підгрупа IIIB (n=52)	-0,744
Підгрупа IIIA (n=68)	-0,308
Підгрупа IIIB (n=53)	-0,691
ГКА (n=88)	-0,762
ГКВ (n=37)	-0,733

її саме з його здатністю втручатися в роботу клітинного ядра [25].

За даними таблиці 4, вміст лактоферину був вірогідно нижчим у всіх пацієнток із непліддям незалежно від його походження. Лактоферин — один із потужних протеїнів людського організму, що поєднує в собі антибактеріальну, протівірусну, протипухлинну, протигрибкову та протизапальну дію. Провідний механізм дії лактоферину полягає в пригніченні утворення прозапальних цитокінів, також у зв'язуванні ліпополісахариду [5]. Е. Massa та співавт. (2021) досліджували вміст у цервікальному слизі пацієнток у рамках підготовки до допоміжних репродуктивних технологій та показали, що знижений рівень цього фактора асоційований з невдалими спробами трансферу ембріона [13]. З точки зору фертильності, цей чинник обмежує надмірну прозапальну реакцію цервікального слизу [8]. Тенденція до його зниження у всіх групах із непліддям свідчить про універсальність цієї реакції, однак для встановлення її зв'язку із запальною реакцією на тлі РЦУ обчислено коефіцієнт кореляції Пірсона між концентрацією лактоферину та ІЛ-8 у межах кожної підгрупи (табл. 5).

Отже, у групі жінок із непорушеною фертильною функцією на тлі більш високих значень лактоферину встановлено негативний, але виражений кореляційний зв'язок — зі зменшенням вмістом лактоферину зростає концентрація ІЛ-8. Це виявлено як у жінок без патології цервікального епітелію, так і з РЦУ. Натомість у всіх групах неплідності на тлі притаманного всім підгрупам зниженого вмісту лактоферину

таку виражену кореляцію виявлено лише для підгруп із РЦУ.

Висновки

Вміст ІЛ-8 у цервікальному слизі є вірогідно вищим у жінок із непліддям трубно-перитонеального (838 pg/ml) і чоловічого походження (659,9 pg/ml), ніж у здорових жінок (289,4 pg/ml) та в жінок з ендокринним непліддям (302,3 pg/ml). Проте навіть у них за наявності ураження цервікального епітелію спостерігається зростання вмісту цього прозапального фактора до 456,6 pg/ml у здорових жінок та 558,3 pg/ml у жінок з ендокринним непліддям. Натомість зростання прозапального ІЛ-6 виявлене лише в жінок з ураженням цервікального епітелію.

Вміст СІЛП у цервікальному слизі підвищений у всіх пацієнток із непліддям незалежно від його причини (від 314,1 pg/ml до 398,9 pg/ml), у групі здорових жінок — 144,8 pg/ml.

Вміст лактоферину в слизі цервікального каналу знижений у всіх пацієнток із порушеною фертильністю (від 13,6 pg/ml до 28,6 pg/ml), у групі здорових жінок — 64,8 pg/ml. Лише в пацієнток із супутніми цервікальними ураженнями виявлено значний негативний кореляційний зв'язок між вмістом лактоферину та ІЛ-8.

Отже, що в пацієнток із неплідністю зниження функцій цервікального слизу, необхідних для реалізації фертильності, на тлі РЦУ асоційоване із запальним процесом, що слід враховувати в розробленні плану лікування.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Aboul Enien WM, El Metwally HA. (2005). Association of abnormal vaginal flora with increased cervical tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma levels in idiopathic infertility. *Egypt J Immunol.* 12(2): 53–59.
2. Adamczak R, Dubiel M. (2022). Concentrations of matrix metalloproteinase 9, interleukin 4, and interleukin 8 in follicular fluid, and the results of in vitro fertilization Journal of International Medical Research. 50: 9. <https://doi.org/10.1177/03000605221125641>.
3. Ajila V, Babu S, Shetty V, Hegde S. (2021). Secretory Leukocyte Protease Inhibitor in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* 143: 491–495. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_75_18.

4. Carson SA, Kallen AN. (2021). Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 326(1): 65–76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
5. Conneely OM. (2001). Antiinflammatory Activities of Lactoferrin. *J. Am. Coll. Nutr.* 20: 389S–395S. doi: 10.1080/07315724.2001.10719173.
6. Conroy S, Kruyt FAE, Wagemakers M, Bhat KPL, den Dunnen WFA. (2018). IL-8 associates with a pro-angiogenic and mesenchymal subtype in glioblastoma. *Oncotarget*. 9(21): 15721–15731. doi: 10.18632/oncotarget.24595.
7. Douglas T, Hannila S. (2022). Working from within: how secretory leukocyte protease inhibitor regulates the expression of pro-inflammatory genes. *Biochemistry and Cell Biology*. 100(1): 1–8. <https://doi.org/10.1139/bcb-2021-0284>.
8. González-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. (2009). Lactoferrin: Structure, function and applications. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 33: 301.e1–301.e8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020.
9. Hashmi A, Naz S, Ahmed O. (2020). Comparison of Liquid-Based Cytology and Conventional Papanicolaou Smear for Cervical Cancer Screening: An Experience From Pakistan. *Cureus*. 12(12): e12293. doi: 10.7759/cureus.12293.
10. Incognito GG, Di Guardo F, Gulino FA, Genovese F, Benvenuto D, Lello C, Palumbo M. (2023). Interleukin-6 as A Useful Predictor of Endometriosis-Associated Infertility: A Systematic Review. *International Journal of Fertility and Sterility*. 17(4): 226–230. doi: 10.22074/ijfs.2023.557683.1329.
11. Madendag I, Sahin M, Madendag Y. (2020). Evaluation of the levels of secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus of women with unexplained infertility The Journal of obstetrics and gynecology research. 46 (7): 1128–1132. <https://doi.org/10.1111/jog.14299>.
12. Malvezzi H, Hernandez C, Piccinato CA, Podgaec S. (2019). Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. *Reproduction*. 158(1): 1–12. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0618>.
13. Massa E, Pelusa F, Celso A, Madariaga A, Filocco A, Morente C, Ghersevich S. (2021). Lactoferrin levels in cervical fluid from in vitro fertilization (IVF) patients – correlation with IVF parameters. *Biochemistry and Cell Biology*. 99(1): 91–96. <https://doi.org/10.1139/bcb-2020-0098>.
14. Matsui T, Ojima A, Higashimoto Y, Taira J, Fukami K, Yamagishi SI. (2015). Pigment epithelium-derived factor inhibits caveolin-induced interleukin-8 gene expression and proliferation of human prostate cancer cells. *Oncol Lett*. 10(4): 2644–2648. doi: 10.3892/ol.2015.3568.
15. Nakano FY, Lea O, RBF, Esteves SC. (2015). Insights into the role of cervical mucus and vaginal pH in unexplained infertility. *MedicalExpress (São Paulo, online)*. 2(2): 1–8.
16. Osiagwu D, Azenabor A, Osijirin A, Awopetu P. (2019). Evaluation of interleukin 8 and interleukin 10 cytokines in liquid based cervical cytology samples. *JOUR*. 32: 148. doi: 10.11604/pamj.2019.32.148.16314.
17. Samejima T, Nagamatsu T, Akiba N, Fujii T. (2021). Secretory leukocyte protease inhibitor and progranulin as possible regulators of cervical remodeling in pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*. 143: 103241. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103241>.
18. Sharif K, Olufowobi O. (2006). The structure, chemistry and physics of human cervical mucus. In: Jordan JA, Singer A, editors. *The Cervix*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd: 157–168.
19. Shi J, Wei PK. (2016). Interleukin-8: A potent promoter of angiogenesis in gastric cancer. *Oncol Lett*. 11(2): 1043–1050. doi: 10.3892/ol.2015.4035.
20. Thum MY, Abdalla HI, Bhaskaran S, Harden EL, Ford B, Sumar N. (2007). The relationship of systemic TNF-alpha and IFN-gamma with IVF treatment outcome and peripheral blood NK cells. *Am J Reprod Immunol*. 57(3): 210–217. doi: 10.1111/j.1600-0897.2006.00465.x.
21. Vahedpour Z, Abedzadeh-Kalahroudi M, Sehat M, Piroozmand A, Memar M. (2021). Comparison of Cervical Levels of Interleukins-6 and -8 in Patients with and without Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 22(4): 1225–1230. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.4.1225.
22. Vidal AC, Skaar D, Maguire R. (2015). IL-10, IL-15, IL-17, and GM-CSF levels in cervical cancer tissue of Tanzanian women infected with HPV16/18 vs. non-HPV16/18 genotypes. *Infect Agents Cancer*. 10: 10. doi: 10.1186/s13027-015-0005-1.
23. Yan J, Liu C, Zhao H et al. (2020). A cross-sectional study on the correlation between cytokines in a pelvic environment and tubal factor infertility. *BMC Pregnancy Childbirth*. 20: 644. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03322-y>.
24. Zarogoulidis P, Yarmus L, Darwiche K, Walter R, Huang H, Li Z, Zaric B et al. (2013). Interleukin-6 cytokine: a multifunctional glycoprotein for cancer. *Immunome Res*. 9(62): 16535. doi: 10.1186/2090-5009-9-1.
25. Zhang W, Yao JL, Dong SC, Hou FQ, Shi HP. (2015, Apr 1). SLPI knockdown induced pancreatic ductal adenocarcinoma cells proliferation and invasion. *Cancer Cell Int*. 15: 37. doi: 10.1186/s12935-015-0182-4.

Відомості про авторів:

Середа Катерина Василівна — лікар-акушер-гінеколог Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини. Адреса: м. Київ, просп. В. Івасюка, 16. <https://orcid.org/0009-0008-6387-7375>.

Стаття надійшла до редакції 06.08.2023 р.; прийнята до друку 20.10.2023 р.