

Обзорная статья

УДК 615.1

doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-292-297

## Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия населения (часть II)

Инна Алексеевна Тлиашинова<sup>1</sup>, Ромина Наилевна Садыкова<sup>2</sup>,  
Эльмира Нурисламовна Мингазова<sup>3</sup>✉

<sup>1</sup>Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко,  
г. Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский  
Университет), г. Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко,  
г. Москва, Российская Федерация; Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н. И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация; Казанский государственный медицинский  
университет, г. Казань, Российская Федерация

<sup>1</sup>info@nrph.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0976-5539>

<sup>2</sup>sadykovaromina23@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1771-7537>

<sup>3</sup>elmira\_mingazova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8558-8928>

**Аннотация.** Вопросы воспроизводства человека не только остаются актуальными, но их значимость для населения разных стран возрастает. Причина в том, что частота встречаемости бесплодия не уменьшается, возраст вступления в брак увеличивается и, соответственно, увеличивается возраст, при котором происходят первые роды. В связи с вышеизложенным внедрённые сегодня вспомогательные репродуктивные технологии являются не только средством лечения бесплодия, но и методом удовлетворения этих требований. Особое место в исследованиях занимает проблематика важнейшего гормона, запускающего созревание ооцитов, — хорионического гонадотропина человека. Исследования показали, что тучные клетки, индуцированные из мембранной клетки, влияют на эмбриональное развитие и вовлечены в патологию женского бесплодия. Тучные клетки играют роль в сохранении беременности и метастазировании рака, что представляет интерес для дальнейших исследований в области нормального и патологического развития клеток.

В обзоре проанализировано, какие современные подходы влияют на решение проблемы нарушений репродуктивных функций, оценены факторы рисков на репродуктивное здоровье, а также предложены методы снижения влияния данных факторов.

**Ключевые слова:** коррекция репродуктивных функций; хорионический гонадотропин человека; тучные клетки; бесплодие

**Для цитирования:** Тлиашинова И. А., Садыкова Р. Н., Мингазова Э. Н. Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия населения (часть II) // Ремедиум. 2022. Т. 26, № 4. С. 292—297. doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-292-297.

Review article

## Reproductive technologies in solving the problems of infertility of the population (Part II)

Inna A. Tliashinova<sup>1</sup>, Romina N. Sadykova<sup>2</sup>, Elmira N. Mingazova<sup>3</sup>✉

<sup>1</sup>N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>1</sup>info@nrph.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0976-5539>

<sup>2</sup>sadykovaromina23@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1771-7537>

<sup>3</sup>elmira\_mingazova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8558-8928>

**Abstract.** Human reproduction issues remain not only relevant, but also increasing in importance among the population of different countries. The reason is that the incidence of infertility does not decrease, the age of marriage increases and, accordingly, the age at which the first birth occurs increases. In connection with the above, the assisted reproductive technologies introduced today are not only a means of treating infertility, but also a method to meet these requirements. A special place in research is occupied by the problem of the most important hormone that triggers the maturation of oocytes — human chorionic gonadotropin. Studies have shown that mast cells, induced from membrane cells, affect embryonic development and are involved in the pathology of female infertility. Mast cells play a role in the maintenance of pregnancy and cancer metastasis, which is of interest for further research in the field of normal and pathological cell development.

As a result, it was revealed which modern approaches influence the solution of the problem of reproductive disorders, the risk factors for reproductive health were assessed, and methods were proposed to reduce the influence of these factors.

**Key words:** correction of reproductive functions; human chorionic gonadotropin; mast cells; infertility

**For citation:** Tliashinova I. A., Sadykova R. N., Mingazova E. N. Reproductive technologies in solving the problems of infertility of the population (part II). *Remedium*. 2022;26(4):292–297. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-292-297.

## Введение

Вопросы воспроизводства человека не только остаются актуальными, но и возрастают по своей значимости среди населения разных стран. Причина в том, что частота встречаемости бесплодия не уменьшается, увеличивается возраст вступления в брак и, соответственно, увеличивается возраст, при котором происходят первые роды.

В связи с вышеизложенным внедрённые сегодня вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются не только средством лечения бесплодия, но и методом удовлетворения этих требований. Современные цели использования ВРТ состоят в том, чтобы произвести на свет здоровых детей в бесплодных парах, в том числе живущих с ВИЧ, предотвратить генетические заболевания.

Использование новых методик ВРТ в последние годы значительно выросло за счет использования новых методик, предполагающих индивидуальный подход, на этапе стимуляции овуляции. Репродукция человека вышла за рамки медицинской специальности, и методы диагностики и лечения постоянно совершенствуются. Улучшения в ВРТ происходят в результате применения более совершенных препаратов для стимуляции овуляции и яичников; разрабатываются эмбриональные технологии; улучшается генетическая диагностика эмбрионов; индивидуализируется и планируется ведение постимплантационного периода с учётом соматической и гинекологической патологии пациента.

В эпоху персонализированной медицины в проблематике современных исследований в области женской фертильности и бесплодия, особенно в свете современного развития репродуктивных технологий, важное место занимают вопросы гормонов, влияющих на наступление и поддержку беременности.

Исследователи придают особое значение одному из важнейших гормонов, запускающих созревание ооцитов — хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), первой специфической молекуле, синтезируемой эмбрионом. РНК ХГЧ транскрибируется уже на восьмиклеточной стадии, и бластоциста продуцирует белок до его имплантации. ХГЧ вырабатывается в основном дифференцированными синцитиотрофобластами и представляет собой ключевой эмбриональный сигнал, необходимый для поддержания беременности [1, 2].

Ровно в то время, когда начинается первый этап процесса имплантации и бластоциста прилипает к эндометрию матери, эмбриональная ткань начинает активно секретировать гормон ХГЧ. Вскоре после этого гормон может быть обнаружен в материнском кровообращении, где его концентрация возрастает на протяжении всей беременности, поскольку он непрерывно выделяется формирующейся плацентой. Накапливающиеся данные подчёркивают решающую роль ХГЧ для имплантации эмбриона и плацентации. ХГЧ не только регулирует биологические аспекты этих ранних событий беременности, но и поддерживает материнские иммунные клетки в их

функции установления адекватных взаимоотношений эмбриона и эндометрия. Ввиду своего раннего присутствия в кровотоке матери ХГЧ может влиять как на локальные, так и на периферические популяции иммунных клеток матки [3].

ХГЧ может активировать различные сигнальные каскады, включая материнские, против декапентаплегического гомолога 2 (Smad2), протеинкиназы С (PKC) и/или протеинкиназы А (PKA) в нескольких типах клеток путём связывания с рецептором лютеинизирующего гормона (ЛГ)/ХГЧ (LHCGR) или потенциально путём прямого/непрямого взаимодействия с  $\beta$ -рецептором трансформирующего фактора роста. Молекула играет особую роль в стимулировании ангиогенеза в эндотелии матки, поддержании покоя миометрия, а также в стимулировании иммуномодуляции на границе раздела матери и плода. Он является членом семейства гликопротеиновых гормонов, которое включает ЛГ, тиреотропный (ТТГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны. А-субъединица ХГЧ гомологична ТТГ, ЛГ и ФСГ, тогда как субъединица  $\beta$  гомологична ЛГ на 80—85%. Молекула ХГЧ продуцируется множеством органов, существует в различных формах, выполняет жизненно важные биологические функции и играет различные клинические роли, начиная от диагностики и мониторинга беременности и связанных с беременностью расстройств до наблюдения за раком [1].

Исследовательский интерес представляют вопросы идентификации ЛГ и ХГЧ. LHCGR отличается от рецептора мыши Lhr аминокислотными остатками, потенциально участвующими в качественной идентификации ЛГ и ХГЧ, при этом хорионический гонадотропин у грызунов отсутствует. В исследовании С. Lazzaretti и соавт. была сделана попытка выявить остатки рецептора LHCGR, участвующего в выделении ЛГ и хорионического гонадотропина [4]. Было разработано 8 кДНК рецептора LHCGR, несущих мутации аминокислотных остатков у мышей, которые, как предполагается, специфически взаимодействуют с ЛГ и хорионическим гонадотропином или обоими. Клетки, экспрессирующие мутантный рецептор, были обработаны ЛГ и хорионическим гонадотропином, а кинетику активации циклического аденозинмонофосфата и фосфорилированных внеклеточных киназ анализировали с помощью биолюминесцентного резонансного переноса энергии. Результаты показали, что домен LRR LHCGR является местом взаимодействия петли гормона  $\beta$ -L2, которые различаются в ЛГ и хорионическом гонадотропине, что может иметь фундаментальное значение для индукции специфичных для гонадотропина сигналов.

Всё более сложные, дорогостоящие и часто всё более инвазивные клинические протоколы ВРТ помогают женщинам старшего возраста достичь своих репродуктивных целей. Многие исследования последних лет говорят о пользе введения естественного или синтетического ХГЧ в матку женщин с бесплодием, проходящих курс ВРТ, как о

новом подходе, увеличивающем шансы на зачатие [2, 5—7].

Дана оценка 17 исследований (4751 женщин), в которых сравнивалось введение природного или синтетического ХГЧ в различных дозах в разное время до переноса эмбрионов и в отсутствие ХГЧ, и выявлена польза от введения этого гормона. Авторы полагают, что клинически важное значение имеет обнаружение вероятного улучшения клинической картины беременности и живорождения при переносе эмбрионов на стадии расщепления с использованием внутриматочной дозы ХГЧ (ИС-ХГЧ) в 500 МЕ или более. Это означает пользу от введения ХГЧ и возможность включения данной процедуры в клиническую практику. Данные о применении ИС-ХГЧ не подтверждают пользу его использования для переноса blastocyst. В исследовании L. Graciunas и соавт. не обнаружено доказательств того, что внутриматочное введение ХГЧ спровоцировало выкидыш, независимо от стадии эмбриона при переносе или дозы ИС-ХГЧ [5].

ХГЧ в микроокружении матки связывается с LHCGR на поверхности эндометрия. Это связывание стимулирует выработку фактора ингибирования лейкемии и подавляет продукцию интерлейкина-6 эпителиальными клетками эндометрия. Эти эффекты обеспечивают существенную помощь в подготовке эндометрия к начальной имплантации эмбриона. ХГЧ оказывает, помимо ангиогенного, и иммуномодулирующее действие. Стимулируя ангиогенез и васкулогенез, ХГЧ обеспечивает плаценту адекватным материнским кровоснабжением и оптимальным питанием эмбриона во время инвазии эндометрия матки. Иммуномодулирующие свойства ХГЧ многочисленны и важны для программирования материнской иммунной толерантности к эмбриону. Сообщённые эффекты ХГЧ на NK, Treg и В-клетки матки — три основные популяции клеток для поддержания беременности — демонстрируют роль этого эмбрионального сигнала как важнейшего иммунного регулятора в течение беременности. Авторы полагают, что отторжение человеческого эмбриона по иммунологическим причинам, связанным с ХГЧ, изучалось различными способами, и считают необходимым выявление достаточной дозы ХГЧ для поддержания материнской толерантности, особенно у пациентов, страдающих повторными выкидышами или неудачными имплантациями. ХГЧ также может оказывать положительное или отрицательное влияние на аутоиммунные заболевания во время беременности [2].

Исследователи также выделяют вопросы определения по показателям ХГЧ особенностей течения беременности [6,7].

Так, проведён анализ взаимосвязей между уровнем  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови и исходами беременности на ранних сроках у женщин, забеременевших с использованием ВРТ. Z. Wang и соавт. показано, что уровень  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке через 14 или 12 дней после переноса эмбрионов, проводимого через 3 или 5 дней после извлечения ооцитов, позволяет прогнозировать биохимическую/клиническую бере-

менность и одноплодную/многоплодную беременность. Ретроспективный анализ 523 случаев беременности с применением ВРТ показал, что повышенный уровень  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови приводит к снижению частоты биохимических беременностей и продолжающихся и внематочных беременностей, а также к увеличению частоты множественных беременностей. Пороговые значения уровней  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке для прогнозирования биохимической одиночной и многоплодной (близнецов или тройни) беременностей составляли 213,15, 986,65 и 2206,5 МЕ/л соответственно [6].

С инвазией трофобластов связан гипергликозилированный ХГЧ (гХГЧ) — преобладающий вариант ХГЧ, секретируемый после имплантации. Рассматривается возможность определения различий исходного гХГЧ в сыворотке крови при текущей и несостоявшейся беременности, а также сравнения его с общим уровнем ХГЧ в сыворотке в качестве предиктора продолжающейся беременности. В исследовании были включены женщины, перенёвшие цикл экстракорпорального оплодотворения свежими/замороженными клетками с аутологичным переносом одного эмбриона на 5-й день, в результате которого уровень ХГЧ в сыворотке крови был выше 3 мМЕ/мл ( $n = 115$ ). Продолжились 85 (73,9%) беременностей. Измеренные через 11 дней после переноса одной blastocyst значения гХГЧ и ХГЧ сильно коррелировали, а средние значения обоих положительно коррелировали с показателем расширения blastocyst. Среднее значение ХГЧ и гХГЧ было значительно выше при продолжающихся и неудачных беременностях. Среди продолжающихся беременностей по сравнению с клиническими потерями средний уровень гХГЧ, но не ХГЧ, был значительно выше (19,0 против 12,2 нг/мл), а гХГЧ составлял более высокую долю от общего ХГЧ (4,6% против 4,1%). Авторы полагают, что требуется дальнейшая оценка гХГЧ, в том числе при переносе нескольких эмбрионов и многоплодной беременности, а также с использованием серийных измерений [7].

Для запуска овуляции и снижения риска синдрома гиперстимуляции яичников в качестве альтернативы ХГЧ также используются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ). ГРГ менее эффективен при индукции фактора роста эндотелия сосудов яичников (VEGF), но также может влиять на ангиогенез эндометрия и раннее развитие плаценты. Исследование влияния суперовуляции на ангиогенез эндометрия во время критических периодов беременности на модели мышей показало различие в экспрессии в эндометрии ключевых ангиогенных факторов в критические периоды беременности мышей в зависимости от использования ГРГ и ХГЧ. Самки мышей были разделены на три группы: естественное спаривание, спаривание после инъекции ХГЧ и ГРГ или только ХГЧ. Самок умерщвляли до имплантации, после имплантации и в середине беременности, а также собирали материнскую сыворотку, матку и яичники. Во время перимплантации мРНК эндометрия VEGFr1 и VEGFr2 были зна-

чительно увеличены в группе, получившей ГРГ ( $p < 0,02$ ), по сравнению с группой, получившей ХГЧ. VEGFr1 высоко экспрессируется в слизистой оболочке эндометрия и секреторных железах непосредственно перед имплантацией. На стадии после имплантации эктоплацентарный конус экспрессии VEGF-A и его рецептора VEGFR2 был значительно выше в группе с использованием триггера ХГЧ по сравнению с группой, получившей ГРГ ( $p < 0,05$ ). Растворимый VEGFR1 и свободный VEGFA были намного выше в сыворотке мышей, подвергшихся действию триггера ХГЧ, по сравнению с группой, получившей ГРГ. В середине беременности в плаценте мышей была значительно более высокая локальная экспрессия VEGFA, вызванная ХГЧ. Данные результаты могут иметь важное значение для развития плаценты и неонатальных исходов после экстракорпорального оплодотворения человека [8].

Среди тканевых клеток миелоидного типа выделяются тучные клетки (ТК), которые играют ключевую роль в реакции гиперчувствительности, регулируя врожденные и адаптивные иммунные ответы.

ТК — одноклеточные железы, в основном распространяются в тканях, подверженных воздействию внешней среды, — кожа и дыхательные пути, но они также обнаруживаются в яичниках, яйцеводах и матке. Каждая ТК содержит около 500 000 секреторных гранул, содержащих большое количество биологически активных молекул. ТК матки, существенно отличаясь от ТК других тканей, составляют 3—5% общего числа клеток эндометрия. Количество, созревание и дегрануляция ТК контролируются женскими половыми гормонами. Гормональная модуляция подготавливает матку к возможной имплантации. Количество ТК в матке относительно постоянно во время менструального цикла. ТК рассредоточены и умеренно присутствуют в матке, размещаются в непосредственной близости от фибробластов и коллагеновых волокон во время менструального цикла, что может указывать на их важную роль в восстановлении тканей матки. После менопаузы количество ТК снижается во всех частях матки. Анализ разницы в количестве и распределении ТК с помощью гистологического исследования показал, что количество ТК в репродуктивной системе беременных мышей значительно выше, чем в репродуктивной системе неграvidных мышей. ТК неравномерно распределены в яичниках, яйцеводах и матке как у беременных, так и у неграvidных мышей, при этом большое количество ТК располагается рядом с кровеносными сосудами по всей репродуктивной системе [9].

Из двух типов ТК, первый тип ( $MC_{TC}$ ) обнаруживается в коже и других соединительных тканях и экспрессирует как триптазу, так и химазу, в то время как второй тип ТК ( $MC_T$ ), который экспрессирует только триптазу, обнаруживается в основном в слизистой оболочке. Исследования показали, что ТК могут быть вовлечены в патологию женского бесплодия, которое имеет значение при имплантации, беременности и аборте [10, 11].

В матке МСТ подтип ТК широко распространён в миометрии и прилегающем базальном слое, в то время как подтип МСТС распределён по всем слоям. ТК в ответ на гормоны, в основном эстрадиол и прогестерон, активируются и высвобождают широкий спектр медиаторов, включая гистамин, VEGF, протеазы и металлопротеиназы (ММП), которые играют роль на разных стадиях беременности. Во время беременности увеличивается приток ТК к шейке матки, что способствует физиологическому созреванию шейки матки. В то время как ММП разрушают внеклеточную матрицу, VEGF модулирует неоваскуляризацию, а гистамин влияет на имплантацию эмбриона. Гистамин, полученный из ТК, может иметь положительный эффект во время имплантации из-за его участия в ремоделировании тканей. Протеазы ТК, включая триптазу и химазу, активируют предшественников ММП2 и ММП9, чтобы опосредовать деградацию внеклеточной матрицы во время физиологического менструального цикла [11].

ТК, индуцированные из мембранной клетки CD34 и клеток взрослого человека, относятся к МСТ, но развитие этих ТК на эмбриональной стадии и стадии развития плода в значительной степени неизвестно. МСТС, полученные из ранних клеток CD34<sup>+</sup>c-kit<sup>+</sup>, продемонстрировали сильное высвобождение гистамина и функции иммунного ответа [10]. Этот факт может помочь выяснить механизмы, контролируемые раннее развитие подтипа МСТС и иметь важное терапевтическое значение.

В свете использования кортикостероидов при лечении бесплодия рассмотрены преимущества и недостатки такой терапии и вопросы участия ТК в сохранении беременности. Авторами обнаружено, что ТК человека присутствуют в децидуальных тканях рожавших женщин и экспрессируют специфический для человека белок — киллерный Ig-подобный рецептор (KIR) 2DL4, рецептор человеческого лейкоцитарного антигена G, экспрессируемого на человеческих трофобластах. Напротив, в этих клетках бесплодных женщин, которые подвергались длительному лечению кортикостероидами, снижались количество децидуальных ТК и экспрессия KIR2DL4. Наблюдения предполагают возможное участие ТК человека в сохранении беременности через KIR2DL4 и то, что длительное лечение кортикостероидами может вызвать бесплодие, влияя на фенотип децидуальных ТК. Результаты исследования С. Ueshima и соавт., по-видимому, подтверждают недостатки использования кортикостероидов в отношении подавления функции ТК человека. Изучение статуса ТК, количества и/или экспрессии KIR2DL4 в образцах кюретажа может дать больше информации при корректировке лечения бесплодия [12].

Обнаружена экспрессия белок-киллерного иммуноглобулиноподобного рецептора KIR2DL4 в культивируемых человеком ТК, полученных из периферической крови человека, в линии ТК человека LAD2 и ТК тканей человека. Агонистические антитела против KIR2DL4 негативно регулируют ответы

ТК. Агонистические антитела и человеческий лейкоцитарный антиген G, естественный лиганд для KIR2DL4, также индуцируют секрецию фактора ингибирования лейкемии и сериновых протеаз из ТК человека, которые участвуют в сохранении беременности и метастазировании рака. Следовательно, стимуляция KIR2DL4 агонистическими антителами и рекомбинантным белком HLA-G может усиливать оба процесса в дополнение к подавлению аллергических реакций, опосредованных ТК [13].

### Заключение

Особое место в исследованиях занимает проблематика важнейшего гормона, запускающего созревание ооцитов, — ХГЧ. ХГЧ регулирует биологические аспекты ранних сроков беременности, поддерживает материнские иммунные клетки в плане связей эмбриона и эндометрия, играет роль в стимулировании ангиогенеза и васкулогенеза в эндотелии матки и поддержании миометрия. Много работ посвящено введению естественного или синтетического ХГЧ в матку женщин с бесплодием, проходящих курс ВРТ. Для успешной овуляции и снижения риска синдрома гиперстимуляции яичников в качестве альтернативы ХГЧ используются агонисты ГРГ, также влияющие на ангиогенез эндометрия и раннее развитие плаценты. Исследования показали, что ТК, индуцированные из мембранной клетки, влияют на эмбриональное развитие и вовлечены в патологию женского бесплодия. ТК играют роль в сохранении беременности и метастазировании рака, что представляет интерес для дальнейших исследований в области нормального и патологического развития клеток.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Nwabuobi C., Arlier S., Schatz F. et al. hCG: biological functions and clinical applications // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, N 10. P. 2037. DOI: 10.3390/ijms18102037
2. Gridelet V., Perrier d'Hauterive S., Polese B. et al. Human chorionic gonadotrophin: new pleiotropic functions for an «old» hormone during pregnancy // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 343. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00343
3. Schumacher A., Zenclussen A. C. Human chorionic gonadotropin-mediated immune responses that facilitate embryo implantation and placentation // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 2896. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02896
4. Lazzaretti C., Secco V., Paradiso E. et al. Identification of key receptor residues discriminating human chorionic gonadotropin (hCG)- and luteinizing hormone (LH)-specific signaling // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 22, N 1. P. 151. DOI: 10.3390/ijms22010151
5. Craciunas L., Tsampras N., Raine-Fenning N., Coomarasamy A. Intrauterine administration of human chorionic gonadotropin (hCG) for subfertile women undergoing assisted reproduction // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018. Vol. 10, N 10. P. CD011537. DOI: 10.1002/14651858.cd011537.pub3
6. Wang Z., Gao Y., Zhang D. et al. Predictive value of serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin for early pregnancy outcomes // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020. Vol. 301, N 1. P. 295—302. DOI: 10.1007/s00404-019-05388-2
7. Brady P. C., Farland L. V., Racowsky C., Ginsburg E. S. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin as a predictor of ongoing

- pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 222, N 1. P. 68.e1—68.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.004
8. Segal T. R., Amini P., Wang J. et al. Superovulation with human chorionic gonadotropin (hCG) trigger and gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) trigger differentially alter essential angiogenic factors in the endometrium in a mouse ART model // *Biol. Reprod.* 2020. Vol. 102, N 5. P. 1122—1133. DOI: 10.1093/biolre/iaaa014
9. Glavaski M., Banovic P., Lalosevic D. Number and distribution of mast cells in reproductive systems of gravid and non-gravid female mice // *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research.* 2019. DOI: 10.2478/sjecr-2019-0047
10. Bian G., Gu Y., Xu C. et al. Early development and functional properties of tryptase/chymase double-positive mast cells from human pluripotent stem cells // *J. Mol. Cell Biol.* 2021. Vol. 13, N 2. P. 104—115. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa059
11. Elieh Ali Komi D., Shafaghath F., Haidl G. Significance of mast cells in spermatogenesis, implantation, pregnancy, and abortion: cross talk and molecular mechanisms // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2020. Vol. 83, N 5. P. e13228. DOI: 10.1111/aji.13228
12. Ueshima C., Kataoka T. R., Hirata M. et al. Possible involvement of human mast cells in the establishment of pregnancy via killer cell Ig-like receptor 2DL4 // *Am. J. Pathol.* 2018. Vol. 188, N 6. P. 1497—1508. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.02.012
13. Kataoka T. R., Ueshima C., Hirata M. et al. Killer immunoglobulin-like receptor 2DL4 (CD158d) regulates human mast cells both positively and negatively: possible roles in pregnancy and cancer metastasis // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 3. P. 954. DOI: 10.3390/ijms21030954

### REFERENCES

1. Nwabuobi C., Arlier S., Schatz F. et al. hCG: biological functions and clinical applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(10): 2037. DOI: 10.3390/ijms18102037
2. Gridelet V., Perrier d'Hauterive S., Polese B. et al. Human chorionic gonadotrophin: new pleiotropic functions for an «old» hormone during pregnancy. *Front Immunol.* 2020; 11: 343. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00343
3. Schumacher A., Zenclussen A. C. Human chorionic gonadotropin-mediated immune responses that facilitate embryo implantation and placentation. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2896. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02896
4. Lazzaretti C., Secco V., Paradiso E. et al. Identification of key receptor residues discriminating human chorionic gonadotropin (hCG)- and luteinizing hormone (LH)-specific signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 22(1): 151. DOI: 10.3390/ijms22010151
5. Craciunas L., Tsampras N., Raine-Fenning N., Coomarasamy A. Intrauterine administration of human chorionic gonadotropin (hCG) for subfertile women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; 10(10): CD011537. DOI: 10.1002/14651858.cd011537.pub3
6. Wang Z., Gao Y., Zhang D. et al. Predictive value of serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin for early pregnancy outcomes. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020; 301(1): 295—302. DOI: 10.1007/s00404-019-05388-2
7. Brady P. C., Farland L. V., Racowsky C., Ginsburg E. S. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin as a predictor of ongoing pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222(1): 68.e1—68.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.004
8. Segal T. R., Amini P., Wang J. et al. Superovulation with human chorionic gonadotropin (hCG) trigger and gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) trigger differentially alter essential angiogenic factors in the endometrium in a mouse ART model. *Biol. Reprod.* 2020; 102(5): 1122—1133. DOI: 10.1093/biolre/iaaa014

9. Glavaski M., Banovic P., Lalosevic D. Number and distribution of mast cells in reproductive systems of gravid and non-gravid female mice. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2019. DOI: 10.2478/sjecr-2019-0047
10. Bian G., Gu Y., Xu C. et al. Early development and functional properties of tryptase/chymase double-positive mast cells from human pluripotent stem cells. *J. Mol. Cell Biol.* 2021; 13(2): 104—115. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa059
11. Elieh Ali Komi D., Shafaghat F., Haidl G. Significance of mast cells in spermatogenesis, implantation, pregnancy, and abortion: cross talk and molecular mechanisms. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2020; 83(5): e13228. DOI: 10.1111/aji.13228
12. Ueshima C., Kataoka T. R., Hirata M. et al. Possible involvement of human mast cells in the establishment of pregnancy via killer cell Ig-like receptor 2DL4. *Am. J. Pathol.* 2018; 188(6): 1497—1508. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.02.012
13. Kataoka T. R., Ueshima C., Hirata M. et al. Killer immunoglobulin-like receptor 2DL4 (CD158d) regulates human mast cells both positively and negatively: possible roles in pregnancy and cancer metastasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(3): 954. DOI: 10.3390/ijms21030954

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 30.06.2022; одобрена после рецензирования 03.08.2022; принята к публикации 01.09.2022. The article was submitted 30.06.2022; approved after reviewing 03.08.2022; accepted for publication 01.09.2022.