

## **СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 $\alpha$ , ПОЛИМОРФИЗМ ЕГО ГЕНА И РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

**Лапштаева А.В.<sup>1</sup>, Евсегнеева И.В.<sup>2</sup>, Новиков В.В.<sup>3</sup>, Сычев И.В.<sup>1</sup>,  
Караулов А.В.<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия

**Резюме.** В последнее время все большую актуальность приобретает поиск новых прогностических критериев, определяющих успех экстракорпорального оплодотворения. Цель работы: исследование прогностической роли IL-1 $\alpha$  как дополнительного маркера наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения. В исследование были включены 120 женщин, проходящих лечение по поводу трубно-перитонеального бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. В зависимости от эффективности процедуры, ретроспективно было сформировано две группы: группа I (n = 40) – с наступившей беременностью и группа II (n = 80) – с ненаступившей беременностью. Методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию IL-1 $\alpha$  в сыворотке; методом полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием по Сенгеру исследовали полиморфный маркер rs1800587 UTR-5 области гена IL-1 $\alpha$ . В результате проведенного исследования выявлена гиперпродукция IL-1 $\alpha$  у женщин из группы I. Также у женщин этой группы выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между IL-1 $\alpha$  и лютеинизирующим гормоном, пролактином, прогестероном, 17-оксипрогестероном, дегидроэпиандростерон-сульфатом. У женщин с неудачной попыткой экстракорпорального оплодотворения выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между IL-1 $\alpha$  и антимюллеровым гормоном, положительная взаимосвязь между IL-1 $\alpha$  и 17-оксипрогестероном. Женщины-носители аллеля T полиморфного маркера rs1800587 UTR-5 области гена IL-1 $\alpha$  имеют шанс в 2,5 раза выше забеременеть в результате процедуры экстракорпорального оплодотворения, чем женщины-носители аллеля C (95% CI = [1,45-4,35], p = 0,0009). У женщин-носителей генотипа T/T гена IL-1 $\alpha$  выявлена взаимосвязь между содержанием IL-1 $\alpha$  и эстрадиолом, тестостероном, носителей генотипа C/T с эстрадиолом, а носителей генотипа C/C с фолликулости-

### **Адрес для переписки:**

Лапштаева Анна Васильевна  
ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет  
имени Н.П. Огарева»  
430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск,  
ул. Большевикская, 68.  
Тел.: 8 (927) 177-35-55.  
E-mail: av\_lapshstaeva@mail.ru

### **Address for correspondence:**

Lapshstaeva Anna V.  
National Research N.P. Ogarev Mordovia State University  
430005, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk,  
Bolshevistskaya str., 68.  
Phone: 7 (927) 177-35-55.  
E-mail: av\_lapshstaeva@mail.ru

### **Образец цитирования:**

А.В. Лапштаева, И.В. Евсегнеева, В.В. Новиков,  
И.В. Сычев, А.В. Караулов «Сывороточный  
уровень интерлейкина-1 $\alpha$ , полиморфизм его гена  
и результативность лечения бесплодия методом  
экстракорпорального оплодотворения» // Медицинская  
иммунология, 2018. Т. 20, № 1. С. 115–122.  
doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-115-122

© Лапштаева А.В. и соавт., 2018

### **For citation:**

A.V. Lapshstaeva, I.V. Evsegneeva, V.V. Novikov, I.V. Sychev,  
A.V. Karaulov “Serum level and gene polymorphism of  
Interleukin-1 $\alpha$ , and efficiency of infertility treatment by in vitro  
fertilization”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 1, pp. 115–122.  
doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-115-122

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-115-122

мулирующим гормоном. Выявленные изменения свидетельствуют о вовлечении IL-1 $\alpha$  в регуляцию циклических процессов в яичнике, в том числе и в овуляции. Кроме того, вероятно, IL-1 $\alpha$  участвует в создании провоспалительной микросреды, необходимой для успешной имплантации blastocysty.

*Ключевые слова:* IL-1 $\alpha$ , трубно-перитонеальное бесплодие, беременность, экстракорпоральное оплодотворение

## SERUM LEVEL AND GENE POLYMORPHISM OF INTERLEUKIN-1 $\alpha$ , AND EFFICIENCY OF INFERTILITY TREATMENT BY *IN VITRO* FERTILIZATION

Lapshtaeva A.V.<sup>a</sup>, Evsegneeva I.V.<sup>b</sup>, Novikov V.V.<sup>c</sup>, Sychev I.V.<sup>a</sup>, Karaulov A.V.<sup>b, c</sup>

<sup>a</sup> National Research N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

<sup>b</sup> First Moscow I.M. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> National Research Nizhny Novgorod N.I. Lobachevskii State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Abstract.** Search for novel prognostic criteria predicting successful *in vitro* fertilization remains a nonresolved problem at the present time. The aim of our study was to analyse a predictive role of IL-1 $\alpha$  as an additional marker of pregnancy after *in vitro* fertilization (IVF). The study included 120 women with tubo-peritoneal infertility subjected to the IVF procedure. Retrospectively, two groups were formed of this cohort, dependent on efficiency of *in vitro* fertilization. Group I included 40 women with successful pregnancy whereas group II comprised 80 women with failed pregnancy. IL-1 $\alpha$  concentrations in serum were detected by ELISA technique. A polymorphic *rs1800587* marker at 5' UTR region has been amplified by PCR followed by Sanger sequencing. We have shown IL-1 $\alpha$  hyperproduction in the women from group I. The women with effective IVF outcome exhibited positive correlation between IL-1 $\alpha$  and luteinizing hormone, prolactin, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone sulfate levels. The women with ineffective *in vitro* fertilization have detected a negative correlation between IL-1 $\alpha$  levels and anti-Muellerian hormone, a positive correlation of IL-1 $\alpha$  with 17-hydroxyprogesterone. The women with T allele of the polymorphic *rs1800587* marker at 5' UTR region have shown a 2.5-fold higher chance to become pregnant after IVF than the women carrying C allele (95% CI = [1.45-4.35],  $p = 0.0009$ ). The women with T/T genotype exhibited a positive correlation between IL-1 $\alpha$  and estradiol, testosterone; the subjects with heterozygous C/T genotype showed correlation with estradiol, and those harboring C/C genotype exhibited correlation with follicle-stimulating hormone. The revealed changes suggest a potential involvement of IL-1 $\alpha$  into regulation of cyclic processes in the ovary including ovulation. Moreover, IL-1 $\alpha$  may participate in formation of pro-inflammatory environment for successful blastocyst implantation.

*Keywords:* IL-1 $\alpha$ , tubo-peritoneal infertility, pregnancy, *in vitro* fertilization

Работа поддержана грантом МГУ имени Н.П. Огарева № 53/63-15 от 17.12.2015.

### Введение

Охрана репродуктивного здоровья населения является важнейшей медико-социальной задачей. У 40-50% infertile женщин диагностируется трубно-перитонеальная форма бесплодия (ТПБ) [3, 5, 6]. Воспалительные заболевания придатков матки специфической и неспецифической этиологии, оперативные вмешательства на органах малого таза, осложненные аборт и роды, различные лечебно-диагностические манипуляции являются причинами развития ТПБ. Изменения в маточных трубах приводят к их полной или частичной окклюзии, возникновению

спаек, нарушению сократительной функции, что приводит к нарушению транспорта яйцеклетки в полость матки.

Одним из современных методов восстановления фертильности женщин с ТПБ является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Несмотря на высокую востребованность метода, его эффективность достаточно низкая — около 30% эмбрионов, перенесенных в полости матки, успешно имплантируются [1, 4]. Вследствие высокой стоимости и достаточно низкой эффективности процедуры ЭКО, особую актуальность приобретает поиск новых надежных прогностических критериев, позволяющих до включения женщин в протокол ЭКО оценить вероятность

наступления беременности и, в случае необходимости, провести коррекцию.

В настоящее время содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В в сыворотке используется для диагностики получения ооцитов хорошего качества в протоколах ЭКО [12]. Вместе с тем данные показатели не способны прогнозировать наступление беременности при проведении программы.

В этой связи в настоящее время активно проводится поиск новых критериев, определяющих успех ЭКО, в том числе и иммунологических.

**Целью работы** явилось изучение сывороточной концентрации интерлейкина-1α (IL-1α) и полиморфизма его гена для использования их в качестве прогностических маркеров диагностики наступления беременности в протоколе ЭКО.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 120 женщин, проходящих процедуру ЭКО по поводу бесплодия трубно-перитонеального генеза, клинические обследования которых были проведены в ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр». Все пациентки были включены в исследование после подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании и использовании их биопроб. Критерии включения пациенток в исследование: 1) возраст 18-39 лет; 2) трубно-перитонеальное бесплодие; 3) нормальный овариальный резерв; 4) отсутствие противопоказаний к ЭКО; 5) фертильная сперма партнера; 6) нормальный кариотип обоих супругов; 7) перенос эмбрионов хорошего качества. Критерии ис-

ключения пациенток из исследования: 1) другие формы бесплодия; 2) генитальная и экстрагенитальная патология, при которой проведение ЭКО противопоказано; 3) острые заболевания органов малого таза; 4) хронические заболевания в стадии обострения. В зависимости от исхода процедуры ЭКО все женщины ретроспективно были разделены на две группы: группа I (n = 40) – пациентки, у которых наступила беременность после ЭКО, группа II (n = 80) – пациентки, у которых беременность не наступила. Клиническая характеристика женщин представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по возрасту и анамнестическим данным (p > 0,05).

### Взятие образца крови

Забор крови проводился на 3-4 день менструального цикла, предшествующего процедуре ЭКО. Образцы крови получали утром, натощак, при помощи венепункции локтевой вены в асептических условиях, в две пробирки. 1 – для иммуноферментного анализа: в пробирку с активатором свертывания, после завершения процесса свертывания (30 минут), центрифугировали при 200 g 15 минут, отбирали надосадочную жидкость, замораживали при температуре -30 °С и хранили при температуре -40-60 °С. 2 – для молекулярно-генетического исследования: в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), замораживали и хранили до проведения исследования при температуре -20 °С.

### Биохимические исследования

В образцах сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов поликлональных антител определяли содержание IL-1α (ООО «Цитокин», Россия) на иммуноферментном автоматическом

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF WOMEN PARTICIPATING IN INVESTIGATION

Показатель Index	I группа Group I n = 40	II группа Group II n = 80	Всего Total n = 120
Средний возраст, лет Mean age, years (M±m)	33,4±3,8	32,6±4,3	32,8±4,1
Средняя длительность бесплодия, лет Mean duration of infertility, years (M±m)	5,6±3,3	5,1±3,6	5,3±3,5
Наличие гинекологической патологии Gynecological disorders, n (%)	34 (85%)	66 (82,5%)	100 (83,3%)
Оперативные вмешательства на придатках матки Uterine adnexa surgery, n (%)	6 (15%)	14 (17,5%)	20 (16,7%)
Наличие экстрагенитальной патологии Extragenital disorders, n (%)	19 (47,5%)	40 (50%)	59 (49,2%)

анализаторе Personal lab (Италия) согласно инструкции производителя. Исследование гормонального статуса проводили радиоиммунным и иммуноферментным методами с применением стандартных наборов. В раннюю фолликулярную фазу на 2-3 день менструального цикла определяли концентрацию в крови ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), кортизола, пролактина, эстрадиола, тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-сульфат), 17-оксипрогестерона (17-ОПГ) и АМГ. Во вторую фазу менструального цикла (20-22 день) в крови определяли концентрацию прогестерона.

#### Молекулярно-генетические исследования

Были изучены частоты встречаемости полиморфного маркера *rs1800587* (С/Т) гена *IL-1α*. Выделение ДНК из образцов жидкой крови осуществляли на автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков QIAcube с использованием набора реагентов QIAamp DNA Mini Kit (оборудование и реагенты производства QIAGEN, Германия). Методом ПЦР с последующим секвенированием по Сенгеру исследовали полиморфный маркер *rs1800587* (UTR-5 области гена). Амплификацию фрагмента гена *IL-1α*, содержащего полиморфный локус, проводили с использованием подобранных в рамках настоящего исследования праймеров в двух отдельных реакциях. Для подбора праймеров использовали Интернет-ресурс Primer-BLAST и референтную нуклеотидную последовательность NM\_000575.4 из Базы данных NCBI. Продукты амплификации очищали от избытка дезоксинуклеотидтрифосфатов и праймеров на микроколонках (QIAGEN, Германия). Секвенирование очищенных продуктов ПЦР осуществляли с одним из праймеров, использованных на стадии ПЦР, на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 с использованием наборов для циклического секвенса BigDye® Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit и соответствующего программного обеспечения к прибору, согласно инструкции производителя (Applied Biosystems, США). Завершающий этап анализа нуклеотидных последовательностей для исследуемых образцов выполняли с помощью программ PeakTrace, Sequence Scanner v.1.0, Chromas Lite 2.1.1, Vector NTI Advance 10.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью стандартного пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10.0 (США). Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей. Для анализа различий между количественными признаками использовалась описательная статистика с использованием t-критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи между количественными изучаемыми показателями проводился

линейный корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (r). Для оценки ассоциаций генотипов с наступлением беременности использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона и отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (CI). Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов было проверено на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Значимость выявленных различий и взаимосвязей во всех видах анализа была принята при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При анализе содержания *IL-1α* в сыворотке крови женщин с ТПБ было выявлено достоверное повышение его содержания у женщин с наступившей беременностью после проведения процедуры ЭКО 26,6 (3,9; 40,2) пг/мл по сравнению с женщинами с неэффективной процедурой – 17,4 (4,2; 18,0) пг/мл ( $p = 0,038$ ).

Согласно современным представлениям, успешная имплантация эмбриона на начальных стадиях беременности происходит в провоспалительной микросреде и сопровождается переходом Th1-типа ответа в Th2-тип для модуляции эндокринных и иммунных механизмов [8, 10, 11]. *IL-1α* является ведущим медиатором воспалительных реакций, способным к индукции и активации их как в тканях, так и на системном уровне [9]. Цитокины *IL-1α*, *IL-1β*, *IL-1γ* за счет связывания со своими специфическими мембранными рецепторами стимулируют выработку клетками эндометрия интегриновых молекул для адгезии бластоцисты. Кроме того, сама бластоциста способна к экспрессии рецепторов *IL-1α*, при стимуляции которых происходит выработка хорионического гонадотропина (ХГЧ), необходимого для формирования иммунологической толерантности в системе мать–плод [7]. Выявленное нами повышение уровня *IL-1α* у женщин с эффективной процедурой ЭКО позволяет говорить, что локальное воспаление, сопровождающееся повышенным содержанием *IL-1α*, позитивно влияет на имплантацию бластоцисты в толщу эндометрия. Вероятно, это может быть объяснено активацией под действием *IL-1α* синтеза матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3) в эндометриальных стромальных клетках, необходимой для ремоделирования тканей и клеточной перестройки во время имплантации [13].

В процессе наступления беременности важную роль играет как иммунная, так и эндокринная система, бесспорно, взаимосвязанные между собой. Для успешной имплантации необходимо, чтобы эндометрий претерпел определенную последовательность дифференцировки, контролируемую стероидами яичников, и что-

**ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ IL-1α И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫХ, ЯИЧНИКОВЫХ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН С ТПБ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА**

TABLE 2. CORRELATION ANALYSIS OF INTERCONNECTIONS BETWEEN IL-1α CONTENT AND HYPOTHALAMIC-PITUITARY, OVARIAN HORMONES IN BLOOD SERA OF WOMEN WITH TUBO-PERITONEAL INFERTILITY WITH DIFFERENT IL-1α RS1800587 GENOTYPES

IL-1α и гормон IL-1α/ hormone variables	Женщины с ТПБ Women with tubo- peritoneal infertility n = 120		Генотип С/С C/C genotype n = 48		Генотип С/Т C/T genotype n = 42		Генотип Т/Т T/T genotype n = 30	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>ФСГ</b> FSH	0,013968	0,879648	0,338188	0,018722	-0,155947	0,324034	-0,166481	0,379257
<b>ЛГ</b> LH	0,244959	0,007007	0,129528	0,380245	-0,070101	0,659114	-0,087698	0,644928
<b>Пролактин</b> Prolactin	0,080886	0,379818	-0,115842	0,433001	-0,081552	0,607653	-0,050774	0,789889
<b>Кортизол</b> Cortisol	-0,148827	0,104739	-0,072639	0,623681	-0,025387	0,873205	-0,303263	0,103295
<b>Эстрадиол</b> Estradiol	0,045815	0,619270	0,242242	0,097142	0,339323	0,027922	0,408352	0,025073
<b>Прогестерон</b> Progesterone	0,090582	0,325156	-0,071147	0,630844	-0,200408	0,203177	-0,067736	0,722102
<b>17-ОПГ</b> 17-OHP	0,229768	0,011586	0,238764	0,102189	0,248833	0,112046	0,019649	0,917914
<b>ДГЭА-сульфат</b> DHEA-s	0,041728	0,650891	0,030245	0,838303	0,064678	0,684053	0,065913	0,729301
<b>Тестостерон</b> Testosterone	0,124671	0,174873	-0,084664	0,567230	-0,013619	0,931783	0,367129	0,045965
<b>АМГ</b> MIS	-0,060716	0,510052	-0,007541	0,959429	0,097773	0,537895	0,228020	0,225553

**Примечание.** r – коэффициент корреляции Пирсона, p – уровень достоверности.

Note. r, the Pearson correlation quotient; p, statistical significance of the correlation.

бы blastocista достигла точной стадии активации [14]. В связи с этим нами был проведен корреляционный анализ между содержанием IL-1α в сыворотке у женщин с ТПБ и содержанием гипоталамо-гипофизарных и яичниковых гормонов. Выявлена прямая зависимость между сывороточной концентрацией IL-1α и уровнем ЛГ и 17-ОПГ, в остальных случаях взаимосвязи выявлено не было (табл. 2).

У женщин с наступившей беременностью в ходе проведенного ЭКО обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием IL-1α и ЛГ, пролактином, прогестероном, 17-ОПГ, ДГЭА-сульфатом, а у женщин с неэффективной процедурой ЭКО – отрицательная взаимосвязь с АМГ и положительная с 17-ОПГ (табл. 3). Вероятно, полученные данные могут быть объяснены тем, что ввиду регулярных циклических процессов в яичнике, овариальный фолликул является местом воспалительных ре-

акций, а клетки яичника могут выступать в качестве как источников, так и мишеней для IL-1α.

Согласно исследованиям зарубежных авторов, в яичнике функционируют участки синтеза IL-1α в ооците, гранулозных и тека-клетках у несколько видов млекопитающих [15]. Экспериментальные данные, полученные Ben-Shlomo и Adashi (1994), позволили предположить что IL-1α является паракринным фактором, который может быть задействован в каскаде событий, приводящим к овуляции за счет синтеза протеаз, регуляции активности активатора плазминогена, простагландина и производства оксида азота.

При обследовании женщин с бесплодием, участвующих в ЭКО, de Los Santos и соавт. (1998) выявили, что скопления фолликулярных клеток экспрессируют мРНК IL-1α и IL-1β. Более того, согласно исследованиям Simon и соавт. (1994), во время преовуляторного созревания, после повышения ЛГ или инъекции ХГЧ, высокие уров-

**ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ IL-1 $\alpha$  И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫХ, ЯИЧНИКОВЫХ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН С ТПБ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ПРОЦЕДУРЫ ЭКО**

TABLE 3. CORRELATION ANALYSIS OF INTERCONNECTIONS BETWEEN IL-1 $\alpha$  CONTENT AND HYPOTHALAMIC-PITUITARY, OVARIAN HORMONES IN THE SERUM OF WOMEN WITH TUBO-PERITONEAL INFERTILITY WITH DIFFERENT IL-1 $\alpha$  rs1800587 GENOTYPES

IL-1 $\alpha$ и гормон IL-1 $\alpha$ /hormone variables	I группа Group I n = 40		II группа Group II n = 80	
	<b>ФСГ</b> FSH	0,242992	0,130832	-0,047147
<b>ЛГ</b> LH	0,638705	0,000009	0,006288	0,955856
<b>Пролактин</b> Prolactin	0,449430	0,003622	0,081347	0,473173
<b>Кортизол</b> Cortisol	-0,108540	0,504983	-0,121521	0,282913
<b>Эстрадиол</b> Estradiol	0,230697	0,152089	-0,015798	0,889379
<b>Прогестерон</b> Progesterone	0,445514	0,003965	-0,170226	0,131138
<b>17-ОПГ</b> 17-OHP	0,474830	0,001962	0,529672	0,000000
<b>ДГЕА-сульфат</b> DHEA-s	0,407026	0,009145	-0,074157	0,513277
<b>Тестостерон</b> Testosterone	-0,086998	0,593488	0,192932	0,086414
<b>АМГ</b> MIS	0,290438	0,069055	-0,238460	0,033162

**Примечание. См. примечание к таблице 2.**

Note. As in Table 2.

ни IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  наблюдаются в фолликулярных клетках.

Принимая во внимание важность провоспалительных цитокинов в контексте наступления беременности, мы также оценивали полиморфный маркер гена IL-1 $\alpha$ . Был проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов у обследованных женщин. Выявлено, что наибольший процент женщин с ТПБ являлись носителями аллеля С – 57,5% (69 чел.), чем носителями аллеля Т – 42,5% (51 чел.), без достоверных отличий ( $p = 0,0709$ ). Женщины с эффективной процедурой ЭКО в 57,5% (23 чел.) случаев являлись носителями аллеля Т, а в 42,5% (17 чел.) случаев – носителями аллеля С. Женщины с нерезультативным ЭКО в 35% (28 чел.) случаев являлись носителями аллеля Т и в 65% (52 чел.) случаев – носителями аллеля С. При расчете отношения шансов, выявлено, что женщины-носители аллеля Т имеют шанс забеременеть в 2,51 раза выше, чем женщины носители аллеля С (95% CI = [1,45-4,35],  $p = 0,0009$ ).

При анализе частот носительства генотипов гена IL-1 $\alpha$  выявлено следующее распределение носительства генотипов: С/С – 40% (48 чел.), генотипа С/Т – 35% (42 чел.), генотипа Т/Т – 25% (30 чел.), без достоверных отличий ( $p = 0,0891$ ). В группе женщин с благоприятным исходом процедуры ЭКО 45% женщин являлись носителями генотипа Т/Т, носителями генотипа С/Т – 25% женщин, а носителями генотипа С/С – 30% женщин, без достоверных отличий ( $p > 0,05$ ). У женщин с неблагоприятным исходом ЭКО встречалось иное соотношение встречаемости генотипов: 15% женщин являлись носителями генотипа Т/Т, 40% женщин – носителями генотипа С/Т и 45% женщин – носителями генотипа С/С. В этой группе генотип Т/Т встречался достоверно реже, чем генотипы С/Т и С/С ( $p = 0,0004$ ,  $p = 0,0001$  соответственно). На основе расчета отношения шансов, выявлено, что женщины-носители генотипа Т/Т имеют шанс забеременеть в результате ЭКО в 4,6 раза выше, чем женщины с другими генотипами (95% CI = [1,93-11,1],

$p = 0,002$ ). По данным авторов [2], генотип Т/Т ассоциирован с повышенной продукцией IL-1α. Гонадотропины, используемые во время программы ЭКО индуцируют локальную и системную продукцию IL-1α (Karaqouni et al., 1988). Вероятно, поэтому, женщины-носители генотипа Т/Т имеют более высокий шанс забеременеть в результате процедуры ЭКО.

У женщин с генотипом Т/Т была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием IL-1α и эстрадиолом и тестостероном, взаимосвязи между другими показателями выявлено не было (табл. 2). У женщин-носителей генотипа С/Т выявлена положительная корреляционная взаимосвязь с эстрадиолом, а у носителей генотипа С/С с ФСГ.

### Заключение

Полученные результаты позволяют заключить, что женщин с ТПБ, у которых сывороточный уровень IL-1α выше, отличаются более благоприятным исходом процедуры ЭКО. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между IL-1α и ЛГ, пролактином, прогестероном 17-ОПГ, ДГЭА-сульфатом у женщин с наступившей беременностью в результате проведенного ЭКО. Женщины-носители аллеля Т и генотипа Т/Т гена IL-1α имеют более высокий шанс забеременеть в результате процедуры ЭКО,

в отличие от носителей аллеля С и генотипов С/Т и С/С.

Таким образом, молекулярные взаимодействия между эмбрионом и эндометрием во время имплантации являются актуальным вопросом современной иммунологии репродукции. Эти механизмы молекулярных взаимодействий, по видимому, инициируются эндометрием в присутствии имплантирующей бластоцисты. Механизмы, с помощью которых стероиды и цитокины действуют сообща, чтобы способствовать селективному выражению конкретных ММР, одновременно ограничивая действия других при установлении беременности, не совсем понятны. Если IL-1α принимается как маркер восприимчивости в матке, наши наблюдения могут означать, что нормальный гормонально регулируемый эндометрий человека является триггером молекулярных событий, которые готовят бластоцисту, чтобы эффективно связывать и регулировать молекулы адгезии эндометрия для имплантации.

Результаты проведенного исследования обосновывают актуальность дальнейшего исследования продукции IL-1α, открывают перспективы для разработки новых подходов к определению прогноза и повышению результативности ЭКО.

## Список литературы / References

1. Вартанян Э.В., Мартышкина Е.Ю., Цатурова К.А. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО // *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2011. Т. 5, № 4. С. 40-43. [Vartanyan E.V., Martyshkina E.Yu., Tsaturova K.A. Role of combined pathology in unsuccessful IVF cycles. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology, and Reproduction*, 2011, Vol. 5, no. 4, pp. 40-43. (In Russ.)]
2. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // *Цитокины и воспаление*, 2005. Т. 4, № 2. С. 5-7. [Gromova A.Yu., Simbirtsev A.S. Gene polymorphisms of interleukin%1 family cytokines. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2005, Vol. 4, no. 2, pp. 5-7. (In Russ.)]
3. Комиссарова Ю.В., Кузьмичев Л.Н. Трубно-перитонеальное бесплодие: клиническое значение определения сосудисто-эндотелиального фактора роста в прогнозировании синдрома гиперстимуляции яичников // *Акушерство и гинекология*, 2010. № 4. С. 50-54. [Komissarova Yu.V., Kuzmichev L.N. Tuboperitoneal infertility: clinical value of determination of vascular endothelial growth factor in the prediction of ovarian hyperstimulation syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2010, no. 4, pp. 50-54. (In Russ.)].
4. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2014 год // *Проблемы репродукции*, 2016. Т. 22, № 5. С. 10-21. [Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. Russian VRT register, 2014. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*, 2016, Vol. 22, no. 5, pp. 10-21. (In Russ.)]
5. Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. М.: МИА, 2005. 592 с. [Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuzmichev L.N. Treatment of female and male infertility. Auxiliary reproductive technologies]. Moscow: MIA, 2005. 592 p.
6. Мотовилова Н.О., Коган И.Ю., Сысоев К.А., Буйнова А.Н., Грязнов А.Ю., Тотолян А.А. Роль некоторых цитокинов в эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения // *Медицинская иммунология*, 2012. Т. 14, № 4-5. С. 373-382. [Motovilova N.O., Kogan I.Y., Syssoev K.A., Buinova A.N., Griaznov A.Yu., Totolian A.A. Impact of some cytokines to efficiency of infertility treatment by means of in vitro fertilization. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 4-5, pp. 373-382. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-373-382.
7. Посисеева Л.В., Тулупова М.С., Калинина Е.А. Иммунология ранних сроков беременности: подготовка эндометрия к имплантации (обзор литературы) // *Доктор.Ру*, 2013. №7-1 (85). С. 74-78. [Posiseeva L.V.,

Tulupova M.S., Kalinina E.A. Immunity in early pregnancy: preparation of endometrium for implantation. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*, 2013, no. 7-1 (85), pp. 74-78. (In Russ.)]

8. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2010. 536 с. [Sidelnikova V.M. Miscarriage of pregnancy: a guide for practitioners]. Moscow: MIA, 2010. 536 p.

9. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. № 3. С. 16-22. [Simbirtsev A.S. Cytokines – classification and biologic functions. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2004, Vol. 3, no. 2, pp. 16-22. (In Russ.)]

10. Fest S., Aldo P.B., Abrahams V.M., Visintin I., Alvero A., Chen R., Chavez S.L., Romero R., Mor G. Trophoblast–Macrophage Interactions: a Regulatory Network for the Protection of Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2007, Vol. 57, no. 1, pp. 55-66.

11. Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S., Zourbas S., Sandra O. Th1/Th2 paradigm in pregnancy: Paradigm lost? *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2004, Vol. 134, no. 2, pp. 93-119.

12. Gnoth C., Schuring A.N., Friol K., Tigges J., Mallmann P., Godehardt E. Interleukin-1 deficiency prolongs ovarian lifespan in mice. *Human Reproduction*, 2008, Vol. 23, no. 6, pp. 1359-1365.

13. Nishiura R., Noda N., Minoura H., Toyoda N., Imanaka-Yoshida K., Sakakura T., Yoshida T. Expression of matrix metalloproteinase-3 in mouse endometrial stromal cells during early pregnancy: Regulation by interleukin-1 $\alpha$  and tenascin-C. *Gynecological Endocrinology*, 2005, Vol. 21, no. 2, pp. 111-118.

14. Paria B.C., Lim H., Das S.K., Reese J., Dey S.K. Molecular signaling in uterine receptivity for implantation. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2000, Vol. 11, no. 2, pp. 67-76.

15. Takakura K., Taii S., Fukuoka M., Yasuda K., Tagaya Y., Yodoi J., Mori T. Interleukin-2 receptor/p55(Tac)-inducing activity in porcine follicular fluids. *Endocrinology*, 1989, Vol. 125, no. 2, pp. 618-623.

---

**Авторы:**

**Лапштаева А.В.** — ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

**Евсегнеева И.В.** — д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Новиков В.В.** — д.б.н., профессор, заведующий кафедрой молекулярной биологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия

**Сычев И.В.** — студент Медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

**Караулов А.В.** — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва; профессор кафедры молекулярной биологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия

---

**Authors:**

**Lapshataeva A.V.**, Assistant Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute, National Research N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

**Evsegneeva I.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, First Moscow I.M. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Novikov V.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head, Department of Molecular Biology and Immunology, National Research Nizhny Novgorod N.I. Lobachevskii State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Sychev I.V.**, Student, Medical Institute, National Research N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

**Karaulov A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, First Moscow I.M. Sechenov State Medical University, Moscow; Professor, Department of Molecular Biology and Immunology, National Research Nizhny Novgorod N.I. Lobachevskii State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

---

Поступила 05.10.2017  
Принята к печати 10.10.2017

---

Received 05.10.2017  
Accepted 10.10.2017