

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 α (rs1800587 5' UTR ОБЛАСТИ ГЕНА) С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Лапштаева А.В., Сычев И.В., Гончарова Л.Н.

*ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Республика
Мордовия, Россия*

Резюме. Ввиду достаточно низкой эффективности и высокой стоимости протоколов экстракорпорального оплодотворения существует необходимость в разработке новых диагностических критериев отбора пациенток. Цель работы состояла в комплексном изучении ассоциации полиморфизма гена IL-1 α в rs1800587 5' UTR области и основных диагностических критериев репродуктивного потенциала с эффективностью экстракорпорального оплодотворения у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия. Нами было обследовано 120 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, которым был проведен короткий протокол стимуляции суперовуляции, завершившийся переносом эмбрионов. Концентрацию IL-1 α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем фирмы ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Полиморфный маркер rs1800587 в 5' UTR области гена IL-1 α исследовали методом ПЦР с последующим секвенированием. Различий в распределении полиморфных вариантов гена IL-1 α у женщин с наступившей беременностью выявлено не было. Генотип Т/Т выступает как условно прогностически благоприятный для наступления беременности в результате проведенного экстракорпорального оплодотворения. У женщин с наступившей беременностью в ходе проведенного экстракорпорального оплодотворения выявлено увеличение содержания IL-1 α в сыворотке по сравнению с женщинами с ненаступившей беременностью. У женщин с генотипом Т/Т выявлены более высокие сывороточные уровни IL-1 α по сравнению с другими генотипами. У женщин с генотипом Т/Т в группе с наступившей беременностью при проведении трансвагинальной пункции получено больше ооцитов, чем у женщин с генотипом С/С. Не выявлено достоверных различий по содержанию 17-оксипрогестерона, эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона в зависимости от генотипов IL-1 α внутри групп. На основании проведенного исследования стал более очевидным факт участия IL-1 α в процессе имплантации плодного яйца. Требуется дальнейшие исследования, проясняющие механизмы влияния IL-1 α на фолликулогенез, овуляцию, имплантацию, децидуализацию и формирование плаценты.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, IL-1 α , трубно-перитонеальное бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение

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_lapshtaeva@mail.ru*

Address for correspondence:

*Lapshtaeva 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_lapshtaeva@mail.ru*

Образец цитирования:

А.В. Лапштаева, И.В. Сычев, Л.Н. Гончарова «Ассоциация полиморфизма гена интерлейкина-1 (rs1800587 5' UTR области гена) с эффективностью экстракорпорального оплодотворения» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 3. С. 417-424. doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-417-424

© Лапштаева А.В. и соавт., 2018

For citation:

A.V. Lapshtaeva, I.V. Sychev, L.N. Goncharova "Association of interleukin-1 gene polymorphism (encoded region rs1800587 5' UTR) with efficiency of in vitro fertilization", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 3, pp. 417-424. doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-417-424

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-417-424

ASSOCIATION OF INTERLEUKIN-1 α GENE POLYMORPHISM (ENCODED REGION rs1800587 5' UTR) WITH EFFICIENCY OF *IN VITRO* FERTILIZATION

Lapshataeva A.V., Sychev I.V., Goncharova L.N.

National Research N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Abstract. Due to quite low efficiency and high costs of *in vitro* fertilization protocols, there is a necessity for development of new diagnostic criteria for selection of patients. The purpose of this study was complex analysis of association of polymorphic variants of IL-1 α gene (rs1800587 5' UTR region) and main diagnostic criteria of women with tubo-peritoneal infertility and success rate of *in vitro* fertilization procedure. We have examined 120 women with tubo-peritoneal infertility who were subjected to the microflare protocol of controlled ovarian hyperstimulation which was followed by embryo transfer. Concentration of IL-1 α in blood serum was defined by ELISA method by means of test systems of the "Cytokine LLC" (St. Petersburg, Russian Federation). Polymorphic marker rs1800587 at 5' UTR region was analysed with PCR method followed by the sequencing. We have detected no particular features in distribution of polymorphic IL-1 α gene variants in pregnant women. The T/T genotype seems to be a conditionally favorable predictor for pregnancy resulting from *in vitro* fertilization. It has been shown that the IL-1 α content in blood serum of pregnant women was increased as compared to women who did not become pregnant. It was also shown that pregnant women with T/T genotype had higher serum IL-1 α levels than women with other genotypes. During transvaginal puncture, we have detected that pregnant women with T/T genotype had more oocytes than women with C/C genotype. We have not found significant differences in 17-oxypregesterone, estradiol, follicle-stimulating hormone, testosterone contents for groups of women with different IL-1 α genotypes. As based on this study, the IL-1 α involvement in the implantation become more evident. Further studies are required concerning influence of IL-1 α on folliculogenesis, ovulation, implantation, decidualization and placenta formation.

Keywords: gene polymorphism, IL-1 α , tubo-peritoneal infertility, *in vitro* fertilization

Введение

Бесплодный брак существенно влияет на демографические показатели, являясь как медико-биологической, так и социальной проблемой. Особую актуальность приобретает проблема бесплодия в связи с низким естественным приростом населения.

По сведениям различных авторов, ведущей причиной женского бесплодия в 40-50% случаев является трубно-перитонеальный фактор [2, 4, 5, 6]. Хронические воспалительные заболевания женских половых органов приводят к анатомическим изменениям, к расстройству кровообращения в очаге поражения, а также и к вторичным нарушениям в эндокринной, иммунной и нервной системах. Благодаря революционному развитию вспомогательных репродуктивных технологий появился инновационный способ преодоления бесплодия – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), подаривший большие надежды супружеским парам.

Однако частота наступления беременности в результате данной процедуры даже в настоящее время остается низкой. Так, в 2014 г. в России в ре-

зультате проведенных циклов ЭКО лишь в 31,5% случаев наступила беременность [3]. В последние годы появляется все больше сведений, что в регуляции репродуктивного процесса – фолликулогенезе, овуляции, имплантации, децидуализации и формировании плаценты – немаловажную роль играют компоненты иммунной системы [5, 7, 8]. Также цитокины и иммунокомпетентные клетки играют значительную роль при взаимодействии эмбриона и эндометрия в формировании иммунологической толерантности [8]. Имплантация эмбриона – важный процесс в наступлении беременности, процесс внедрения эмбриона в слизистую оболочку матки, проходящий с участием большого количества гуморальных и клеточных факторов. Успешность имплантации зависит как от качества эмбриона, так и от исходного состояния эндометрия. Связывание IL-1 α с рецепторами в эндометрии является необходимым шагом в имплантации, что доказано путем блокады рецепторов I типа IL-1 α на материнском эндометрии, предотвращавшей имплантацию зародыша у мыши [13].

Несмотря на значительное количество исследований в области иммунологии репродукции,

остается малоизученным вопрос о роли полиморфизма генов наиболее значимых цитокинов в наступлении беременности.

Одним из центральных медиаторов местных воспалительных реакций является провоспалительный цитокин *IL-1α*, выступающий в роли мощного внутриклеточного регулятора экспрессии генов [9]. Известно о существовании как минимум трех полиморфных участков гена *IL-1α*. Наименее изучен в настоящее время полиморфизм в rs1800587 5'нетранслируемой области гена.

Поэтому вызывает интерес влияние полиморфизма гена *IL-1α* и концентрация в сыворотке *IL-1α* на процесс наступления беременности у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия.

Таким образом, изучение механизмов иммуномодуляции и иммуногенетики при индуцированной беременности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, возможно, откроет новые перспективы для повышения эффективности циклов вспомогательных репродуктивных технологий, таких как ЭКО, и позволит проводить персонализированный подход для включения женщин в данную процедуру.

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма гена *IL-1α* (rs1800587 5'UTR области гена) и основные диагностические критерии репродуктивного потенциала с эффективностью экстракорпорального оплодотворения у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия.

Материалы и методы

Было обследовано 120 женщин, проходящих процедуру ЭКО на базе ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр» по поводу трубно-перитонеального бесплодия (ТПБ).

Диагноз «ТПБ» устанавливался на основании данных анамнеза, объективного осмотра, ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, диагностической лапароскопии, лабораторного исследования и спермограммы мужа/партнера (для исключения мужского фактора). Всем пациенткам был проведен короткий протокол стимуляции суперовуляции, завершившийся переносом эмбрионов. Первичным результатом считали наступление беременности по результатам УЗИ, проведенного через 14 дней после получения положительного результата β-хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

По результатам обследования все женщины были разделены на две группы – основную (n = 40) и группу сравнения (n = 80). В основную группу были включены женщины с наступив-

шей беременностью после проведенной программы ЭКО. Средний возраст составил 33,4±3,8 года, длительность бесплодия – 5,6±3,3 года. 47,5% женщин имели в прошлом беременности (внутриматочные беременности – 25%, искусственные аборты – 17,5%, самопроизвольные аборты – 5%, роды – 20%). В группу сравнения были включены женщины с ненаступившей беременностью после проведенной программы ЭКО. Средний возраст составил 32,6±4,3 года, длительность бесплодия – 5,1±3,6 года. 40% женщин имели в прошлом беременности (внутриматочные беременности – 25%, искусственные аборты – 18,75%, самопроизвольные аборты – 17,5%, роды – 15%). Данные группы были сопоставимы по возрасту и данным акушерско-гинекологического анамнеза (p > 0,05).

Всем обследуемым женщинам было проведено молекулярно-генетическое исследование, материалом для которого служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови на автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков QIAcube с использованием набора реагентов QIAamp DNA MiniKit (оборудование и реактивы производства QIAGEN, Германия). Забор крови проводили на 3-4 день менструального цикла. Полиморфный маркер rs1800587 в 5'UTR области гена *IL-1α* исследовали методом ПЦР с последующим секвенированием 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). Анализ нуклеотидных последовательностей для исследуемых образцов выполняли с помощью программ Peak Trace, Sequence Scannerv.1.0, Chromas Lite 2.1.1, Vector NTI Advance 10. В качестве референтной использовали нуклеотидную последовательность NG_012303.1. Обозначения полиморфной позиции, установленной для исследованных образцов, приведены согласно Базе данных NCBI dbSNP. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории постгеномных молекулярно-генетических исследований ФГБУН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН» (Москва, Россия). Также определяли концентрацию *IL-1α* в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем фирмы ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия).

Гормональное исследование проводилось радиоиммунным и иммуноферментными методами с использованием стандартных наборов. Содержание в крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, тестостерона, 17-ок-

сипрогестерона (17-ОПГ) определяли на 2-3 день менструального цикла. Ультразвуковое исследование проводилось перед началом стимуляции суперовуляции, в ходе ультразвукового мониторинга в цикле ЭКО и для диагностики предполагаемой беременности.

Право на проведение обследования подтверждалось юридически подписанием пациенткой добровольного информированного согласия. На проведение работы было получено разрешение локального этического комитета МГУ им. Н.П. Огарева.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10.0. Технически корректными оказались данные 120 исследований. Для оценки нормальности распределения количественных данных применялись: графические (частотная гистограмма) и расчетные (критерий Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка) методы. Полученные данные не подчинялись нормальному закону распределения и представлены в виде медианы (Me) и квартилей ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей. Для анализа количественных признаков использовалась описательная статисти-

стика с применением U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Для оценки ассоциаций генотипов с наступлением беременности использовался критерий χ^2 Пирсона и отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (CI). Значимость выявленных различий и взаимосвязей во всех видах анализа была принята при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнительной характеристике основной группы женщин и женщин из группы сравнения выявлено, что по содержанию эстрадиола, 17-ОПГ, ФСГ и тестостерона группы не имели достоверных отличий (табл. 1).

В то же время отмечается достоверно более высокий сывороточный уровень IL-1 α в группе женщин с наступившей беременностью по сравнению с группой женщин с ненаступившей беременностью (табл. 1). При сравнении количества ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции, было выявлено, что у женщин с неэффективным ЭКО количество ооцитов было достоверно выше, чем у женщин из основной группы. Анализ показателей толщины эндометрия выявил, что у женщин данной группы от-

ТАБЛИЦА 1. ИЗУЧАЕМЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ФОРМОЙ БЕСПЛОДИЯ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. STUDIED INDICATORS LABORATORY FINDINGS OF WOMEN WITH TUBO-PERITONEAL INFERTILITY, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатель Index	Основная группа Main group (n = 40)	Группа сравнения Comparison group (n = 80)	Достоверность различий Statistical significance
Сывороточный уровень IL-1 α , пг/мл Serum level of IL-1 α , pg/ml	26,6 (3,9; 40,2)	17,4 (4,2; 18,0)	$p = 0,038$
Количество ооцитов, полученных при пункции, n Oocytes obtained by TVP, n	8,6 (5,0; 10,0)	12,2 (5,0; 18,0)	$p = 0,036$
Толщина эндометрия до стимуляции, мм Thickness of endometrium before stimulation, mm	3,7 (2,2; 5,0)	4,6 (3,0; 5,1)	$p = 0,048$
Толщина эндометрия после стимуляции, мм Thickness of the endometrium after stimulation, mm	15,6 (14,9; 17,1)	8,9 (3,3; 9,5)	$p = 0,021$
Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/ml	40,5 (26,0; 54,4)	43,3 (22,9; 56,2)	$p = 0,556$
17-ОПГ, нмоль/л 17-OPG, nmol/l	2,0 (0,8; 2,5)	2,8 (1,4; 3,8)	$p = 0,685$
ФСГ, мМЕ/мл FSH, mME/ml	8,8 (7,4; 9,8)	8,1 (7,1; 9,0)	$p = 0,170$
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/l	1,9 (0,52; 3,0)	1,8 (1,0; 2,2)	$p = 0,684$

мечается более выраженная толщина эндометрия по сравнению с женщинами с успешным ЭКО (табл. 1). Однако следует отметить, что у женщин с наступившей беременностью эндометрий лучше отвечал на стимуляцию и составил 16,6 (15,4-17,1) мм в сравнении с группой сравнения – 8,9 (8,3-9,5) мм ($p = 0,0025$). По данным последних исследований, при толщине эндометрия выше 15 мм прогнозируется наиболее благоприятный исход наступления и вынашивания беременности при процедуре ЭКО [11].

Учитывая немногочисленные данные по изучению полиморфизма гена IL-1α у женщин с ТПБ, был проведен анализ распределения генотипов данного гена у обследуемых женщин.

При генотипировании однонуклеотидного полиморфизма rs1800587 в 5'UTR области гена IL-1α в группе женщин с эффективным ЭКО было установлено, что, несмотря на более высокий процент носительства генотипа Т/Т – 45%, не было выявлено достоверных отличий по носительству монозиготных и гетерозиготных вариантов ($p > 0,05$) (табл. 2). У женщин с неэффективным ЭКО выявлено, что количество женщин с носительством генотипа Т/Т (оцениваемый как «благоприятный» по отношению к наступлению беременности) достоверно встречалось реже по сравнению с женщинами, носителями генотипов С/Т и С/С (табл. 2).

При сравнительном анализе носительства генотипов гена IL-1α у женщин с эффективным и неэффективным ЭКО выявлено, что у женщин с наступившей беременностью генотип Т/Т встречался достоверно чаще по сравнению с женщинами с ненаступившей беременностью (табл. 2). В группе женщин с наступившей беременностью генотип Т/Т имеет OR = 4,8 с 95% ДИ = [1,7-13,3] $p = 0,0016$, что определяет данный генотип как условно прогностический бла-

гоприятный фактор для наступления беременности (табл. 2).

С учетом имеющихся данных [1] о связи генотипа Т/Т гена IL-1α с повышенным уровнем продукции IL-1α, был проведен анализ оценки сывороточного уровня IL-1α у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия.

У женщин с наступившей беременностью на фоне процедуры ЭКО с генотипом Т/Т уровень IL-1α в периферической крови был достоверно выше, чем у пациенток с генотипами С/С и С/Т. А у женщин с носительством генотипа С/С в данной группе уровень IL-1α в периферической крови был достоверно ниже, чем у женщин с носительством генотипа С/Т и Т/Т (табл. 3). Аналогичные данные получены и у женщин с ненаступившей беременностью, что подтверждает данные авторов об ассоциации генотипа Т/Т с повышенным уровнем продукции IL-1α [1].

Важную роль в наступлении беременности при проведении вспомогательных репродуктивных технологий играет количество ооцитов, полученных при помощи трансвагинальной пункции. Есть свидетельства того, что IL-1α играет важную роль в физиологии яичников [10]. При анализе количества ооцитов в зависимости от генотипов IL-1α внутри группы женщин с наступившей беременностью выявлено, что у женщин с генотипом Т/Т получено достоверно больше ооцитов, чем у женщин с генотипом С/С (табл. 3). Данное обстоятельство может быть связано с влиянием IL-1α на синтез проапоптотических белков Вах и PARP в зернистых клетках и ооцитах [12].

При изучении толщины эндометрия (2 д.м.ц.) в зависимости от распределения носительства генотипов гена IL-1α не выявлено достоверных отличий у женщин обеих групп (табл. 3).

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА ГЕНА IL-1α У ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН

TABLE 2. DISTRIBUTION OF FREQUENCIES OF IL-1α GENE POLYMORPHIC MARKER IN WOMEN PARTICIPATING AT THE STUDY

Генотип Genotype	Основная группа Main group (n = 40)		Группа сравнения Comparison group (n = 80)		χ^2/p	OR (95% CI)
	%	Достоверность различий Statistical significance	%	Достоверность различий Statistical significance		
Т/Т, (1)	45	$p_{1-2} = 0,0608$ $p_{2-3} = 0,6166$ $p_{1-3} = 0,1659$	15	$p_{1-2} = 0,0004$ $p_{2-3} = 0,5225$ $p_{1-3} = 0,0001$	12,814/0,0016	4,8 (1,733-13,294)
С/Т, (2)	25		40		9,645/0,0019	0,208 (0,075-0,577)
С/С, (3)	30		45		9,555/0,0019	0,222 (0,083-0,592)

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ ГЕНА IL-1 α

TABLE 3. COMPARATIVE ANALYSIS OF STUDIED INDICATORS OF BLOOD FROM WOMEN DEPENDENT OF ALLELIC FREQUENCIES OF IL-1 α GENE

Показатель Index	Обследованные лица Subjects under study						Достоверность различий, p Statistical significance, p
	Основная группа Main group (n = 40)			Группа сравнения Comparison group (n = 80)			
Генотип IL-1 α Genotype IL-1 α	T/T (1)	C/T (2)	C/C (3)	T/T (4)	C/T (5)	C/C (6)	
Сывороточный уровень IL-1 α , пг/мл Serum level of IL-1 α , pg/ml	47,6 (31-62,2)	14,4 (2,8-25)	5,2 (2-8)	59,7 (36-82,7)	14,8 (7,8-18)	5,7 (2,8-8)	p ₁₋₄ = 0,1326, p ₂₋₅ = 0,8593, p ₃₋₆ = 0,5673
	p ₁₋₂ = 0,0001, p ₁₋₃ = 0,0001, p ₂₋₃ = 0,0113			p ₄₋₅ = 0,0001, p ₅₋₆ = 0,0001, p ₄₋₆ = 0,0001			
Количество ооцитов при пункции, n Number of oocytes by TVP, n	9,9 (8-13)	10,1 (5,5-13)	5,2 (3-6)	8,5 (6-11)	13,8 (6,8-18)	11,1 (5-12)	p ₁₋₄ = 0,6734, p ₂₋₅ = 0,2323,
	p ₁₋₂ = 0,9343, p ₁₋₃ = 0,0031, p ₂₋₃ = 0,0508			p ₄₋₅ = 0,3595, p ₅₋₆ = 0,3242, p ₄₋₆ = 0,7061			p ₃₋₆ = 0,0361
Толщина эндометрия, мм Thickness of the endometrium, mm	3,6 (2,5-4)	4,2 (3,2-5,0)	3,7 (2,0-5,0)	4,5 (3,0-5,15)	4,1 (3,0-5,0)	4,8 (3,0-6,0)	p ₁₋₄ = 0,1524, p ₂₋₅ = 0,6579,
	p ₁₋₂ = 0,3216, p ₁₋₃ = 0,7672, p ₂₋₃ = 0,5829			p ₄₋₅ = 0,5757, p ₅₋₆ = 0,2627, p ₄₋₆ = 0,7454			p ₃₋₆ = 0,2967
17-ОПГ, нмоль/л 17-OPG, nmol/l	1,9 (1,5-2,3)	1,9 (0,8-4,0)	2,2 (0,7-5,0)	3,1 (2,4-3,8)	3,0 (1,4-4,6)	2,6 (1,8-3,3)	p ₁₋₄ = 0,0981, p ₂₋₅ = 0,1932,
	p ₁₋₂ = 0,9361, p ₁₋₃ = 0,8254, p ₂₋₃ = 0,8427			p ₄₋₅ = 0,9037, p ₅₋₆ = 0,5079, p ₄₋₆ = 0,5979			p ₃₋₆ = 0,1736
Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/ml	43,2 (26-55)	37,0 (24-54,4)	39,3 (32-46,2)	40,3 (19,4-52)	37,5 (19-53,9)	48,1 (32,6-61)	p ₁₋₄ = 0,3733, p ₂₋₅ = 0,8521,
	p ₁₋₂ = 0,5231, p ₁₋₃ = 0,6142, p ₂₋₃ = 0,7899			p ₄₋₅ = 0,8082, p ₅₋₆ = 0,4286, p ₄₋₆ = 0,1339			p ₃₋₆ = 0,2134
ФСГ, мМЕ/мл FSH, mME/ml	8,7 (6,6-8,9)	8,3 (7,4-11,5)	9,5 (7,7-9,8)	43,2 (26-55)	43,2 (26-55)	43,2 (26-55)	p ₁₋₄ = 0,1524, p ₂₋₅ = 0,6421,
	p ₁₋₂ = 0,8078, p ₁₋₃ = 0,5247, p ₂₋₃ = 0,4204			p ₄₋₅ = 0,3738, p ₅₋₆ = 0,0546, p ₄₋₆ = 0,3075			p ₃₋₆ = 0,0189
Тестостерон, нмоль/мл Testosterone, nmol/l	1,8 (0,9-3,1)	1,9 (0,2-3,5)	2,2 (1,3-3,0)	2,1 (1,6-2,4)	1,9 (0,9-2,6)	1,6 (0,9-2,1)	p ₁₋₄ = 0,4404, p ₂₋₅ = 0,5612,
	p ₁₋₂ = 0,9602, p ₁₋₃ = 0,5921, p ₂₋₃ = 0,8131			p ₄₋₅ = 0,7438, p ₅₋₆ = 0,2473, p ₄₋₆ = 0,3514			p ₃₋₆ = 0,3157

Для наступления беременности также необходима достаточная рецептивность эндометрия, определяющая успешную имплантацию бластоцисты, которая зависит от циклических изменений гормонов, локальных аутокринных и паракринных факторов.

Синтезируемые иммунокомпетентными клетками, ростовые факторы и цитокины вовлечены

в рост и развитие фолликула, стимулируют пролиферацию и ингибируют апоптоз клеток granulosa, принимают участие в продукции стероидных гормонов яичника. Согласно данным Das и соавт., эстрогены и прогестерон являются негативными регуляторами продукции IL-1 α и IL-6. Благоприятный исход беременности коррелирует с присутствием на иммунокомпетентных клетках

рецепторов прогестерона, в то время как IL-1α повышает количество рецепторов к стероидам, что показали исследования Szekeres-Bartho J. и соавт.

При анализе гормонального статуса у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия было выявлено, что содержание в крови эстрогена, ФСГ, тестостерона, 17-ОПГ достоверно не различалось в группах в зависимости от распределения полиморфных вариантов гена IL-1α (табл. 3).

Заключение

Таким образом, в данной работе представлены результаты по распределению полиморфизма гена IL-1α у женщин с ТПБ с учетом эффективности процедуры ЭКО. Наибольшее количество женщин с ТПБ с благоприятным исходом процедуры ЭКО являлись носителями генотипа Т/Т, в то время как у женщин с ненаступившей беременностью данный генотип встречался до-

стоверно реже. Носительство генотипа Т/Т может выступать как условно прогностический благоприятный фактор для наступления беременности при процедуре ЭКО. Также выявлено, что у женщин с носительством генотипа Т/Т сывороточный уровень IL-1α был выше у женщин с неблагоприятным исходом ЭКО по сравнению с женщинами-носителями генотипа Т/Т с положительным ответом на ЭКО, но данные различия не достигают критерия достоверности.

Полученные данные обосновывают актуальность дальнейшего изучения генетических особенностей IL-1α у женщин с бесплодием, участвующих в программе ЭКО.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Новиковой Л.В. и Радаевой О.А. за оказанную помощь при проведении данного исследования.

Список литературы / References

1. 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.)]
2. 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.)]
3. 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 reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction*, 2016, Vol. 22, no. 5, pp. 10-21. (In Russ.)]
4. 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.
5. 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.Yu., Syssoev K.A., Buianova A.N., Griaznov A.Yu., Totolian A.A. Impact of some cytokines to efficiency of infertility treatment by means of *in vitro* fertilization. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 4-5, pp. 373-382. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-373-3826.
6. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 288 с. [Nazarenko T.A. Stimulation of ovarian function]. Moscow: MEDpress-inform, 2015. 288 p.
7. Сеидова Л.А., Яворовская К.А. Основы регуляции имплантации (молекулярно-биологические аспекты) // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2010. Т. 9, № 3. С. 79-83. [Seidova L.A., Yavorovskaya K.A. Molecular-biological foundations of implantation control. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2010, Vol. 9, no. 3, pp. 79-83. (In Russ.)]
8. Сельков С.А., Соколов Д. И. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты // Журнал акушерства и женских болезней, 2010. Т. LIX, № 1. С. 6-10. [Sokolov D.I., Selkov S.A. Immunologic control of placenta development. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women Diseases*, 2010, Vol. LIX, no. 1, pp. 6-10. (In Russ.)]
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. Gérard N., Caillaud M., Martoriati A., Goudet G., Lalmanach A.-C. The interleukin-1 system and female reproduction. *Journal of Endocrinology*, 2004, Vol. 180, no. 2, pp. 203-212.

11. Ma N.-Z., Chen L., Dai W., Bu Z.-Q., Hu L.-L., Sun Y.-P. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2017, Vol. 15, p. 5.
12. Uri-Belapolsky S., Shaish A., Eliyahu E., Grossman H., Levi M., Chuderland D., Kamari Y. Interleukin-1 deficiency prolongs ovarian lifespan in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, Vol. 111, no. 34, pp. 12492-12497.
13. Simon C., Frances A. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist. *Endocrinology*, 1994, Vol. 134, no. 2, pp. 521-528.

Авторы:

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

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

Гончарова Л.Н. – д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Authors:

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

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

Goncharova L.N., PhD, MD (Medicine), Assistant Professor, Professor, Department of Faculty Therapy with a Course of Physiotherapy, National Research N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Поступила 06.07.2017
Принята к печати 22.09.2017

Received 06.07.2017
Accepted 22.09.2017