федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский университет)

*На правах рукописи*

**ЛАПШТАЕВА АННА ВАСИЛЬЕВНА**

# ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент

И.В. Евсегнеева

доктор биологических наук, профессор

В.В. Новиков

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

**ВВЕДЕНИЕ**…… 4

**ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**…… 12

1.1. Современное состояние проблемы бесплодия……. 12

1.2. Экстракорпоральное оплодотворение и существующие прогностические критерии его эффективности……... 14

1.3. IL-1: роль в репродукции…… 20

1.4. Участие M-CSF и CSF1R в репродуктивных процессах……. 32

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**…… 41

2.1. Материалы исследования……... 41

2.2. Методы исследования…… 42

2.2.1. Общеклинические исследования…….. 43

2.2.2. Исследование гормольного статуса…….. 46

2.2.3. Ультразвуковое исследование органов малого таза…… 47

2.2.4. Иммуноферментные исследования……... 47

2.2.5. Молекулярно-генетические исследования……... 48

2.2.6. Статистическая обработка данных…….. 52

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**…. 54

3.1. Анализ клинико-анамнестических данных и данных гормонального статуса пациенток…… 54

3.2. Содержание IL-1α в сыворотке и носительство полиморфных вариантов его гена rs1800587 у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия…….. 62

3.2.1. Содержание IL-1α в сыворотке крови у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия…… 62

3.2.2. Полиморфный маркер rs1800587 5`UTR области гена IL-1α у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия…….. 67

3.3. IL-1β у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия…….. 73

3.4. Содержание IL-1Ra в сыворотке и носительство минисателлитного маркера IL1RN-VNTR у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия……..……... 78
3.4.1. IL-1Ra у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия... 78
3.4.2. Полиморфный минисателлитный маркер IL1RN-VNTR у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия……... 82
3.5. Содержание M-CSF в сыворотке и носительство полиморфных маркеров rs3216780 и rs386693509 гена CSF1R у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия…….. 86
3.5.1. M-CSF у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия… 86
3.5.2. Полиморфный маркер rs3216780 гена CSF1R у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия…… 90
3.5.3. Полиморфный маркер rs386693509 гена CSF1R у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия…… 94
3.6. Общая прогностическая ценность изучаемых показателей в развитии ЭКО-индуцированной беременности……... 99
**ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**…..…… 102
**ВЫВОДЫ**…… 122
**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**…… 124
**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**…….. 125
**ПРИЛОЖЕНИЕ А**...……. 127
**ПРИЛОЖЕНИЕ Б**...……. 128
**ПРИЛОЖЕНИЕ В**...……. 130
**ПРИЛОЖЕНИЕ Г**...……. 132
**ПРИЛОЖЕНИЕ Д**...……. 135
**ПРИЛОЖЕНИЕ Е**...……. 136
**ПРИЛОЖЕНИЕ Ж**..……. 138
**ПРИЛОЖЕНИЕ И**...……. 139
**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**..……..…. 141

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность научного исследования

Бесплодный брак – одна из наиболее значимых медико-социальных, социальных и экономических проблем современности. По данным Всемирной организации здравоохранения, в экономически развитых странах мира за последние 20–30 лет регистрируется увеличение доли бесплодных супружеских пар до 25–30 % [80, 191]. В Российской Федерации страдают бесплодием – 7–8 млн женщин детородного возраста, состоящих в браке, что существенно снижает репродуктивный потенциал нации [1]. Низкая эффективность методов восстановления естественной фертильности женщин стимулировала развитие методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В настоящее время для многих супружеских пар, ранее обреченных на бездетность, методы ВРТ – единственное решение проблемы бесплодия, что подтверждается регистрируемым ежегодным ростом их использования во всем мире. Одним из наиболее популярных и достаточно эффективных методов избавления от бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [70]. Вместе с тем, оценивая терапевтическую эффективность ЭКО, приходится констатировать, что более половины начатых циклов все еще являются нерезультативными: лишь в 31,5 % случаев цикл ЭКО приводит к наступлению беременности, а в 22,8 % завершается родами [33-39].

Учитывая высокую стоимость и относительно низкую эффективность процедуры ЭКО, в последние годы все большее внимание уделяется поиску новых современных прогностических критериев, использование которых на преконцептивном этапе позволит прогнозировать исход процедуры с целью решения проблемы неэффективного лечения бесплодия. Выявление молекулярно-генетических маркеров, указывающих как на благоприятный исход ЭКО, так и на его неудачу, несомненно повысит результативность использования данного метода, оптимизирует процесс лечения бесплодия и,

вероятно, снизит экономическую нагрузку на систему здравоохранения в целом.

Механизм наступления беременности во многом обусловлен согласованным взаимодействием двух факторов – функционально полноценного эмбриона и рецептивного эндометрия, что является определяющим в создании оптимальных условий для имплантации. Реализация этого процесса осуществляется за счет генетических и молекулярных преобразований, регулируемых экспрессией ряда иммунных факторов, в том числе интерлейкинов, факторов роста, молекул адгезии, хемокинов, простагландинов и их рецепторов. Все это, в итоге, определяет эффективность процессов дифференцировки, адгезии и инвазии трофобласта.

**Степень разработанности темы**

Несмотря на достаточное количество работ по изучению цитокиновой регуляции плацентации, родовой деятельности и некоторых осложнений беременности [25, 41, 48, 63, 71, 72, 77, 78, 150], данные о роли иммуногенетических факторов в наступлении ЭКО-индуцированной беременности единичные, а их результаты часто противоречат друг другу [69, 212]. Это можно объяснить как особенностями дизайна исследований, так и полифункциональностью изучаемых показателей. В связи с этим не достигнуто единой точки зрения о ценности выявления цитокинов, являющихся оптимальными маркерами прогнозирования исхода процедуры ЭКО. В данном направлении поиски активно продолжаются. Следует также отметить, что, вероятнее всего, использование какого-то одного маркера для прогнозирования эффективности процедуры ЭКО недостаточно как ввиду сложного механизма имплантации эмбриона, так и индивидуальных особенностей гомеостаза, участвующих в программе ЭКО пациенток.

Таким образом, исследования по изучению иммуногенетических факторов и связанных с ними молекулярных механизмов регуляции функциональной активности эндометрия в целях повышения результатов

восстановления фертильности в программах ЭКО являются весьма актуальными.

**Цель исследования**

Определить роль цитокинов и их генов в качестве предикторов наступления беременности в программах ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием с целью разработки персонифицированного подхода к лечению и для повышения эффективности процедуры.

**Задачи исследования**

1. Сравнить содержание IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, M-CSF в сыворотке крови пациенток с различными исходами процедуры ЭКО.
2. Выявить концентрации IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, M-CSF в сыворотке крови женщин, ассоциируемые с благоприятным исходом программы ЭКО.
3. Изучить распределение частот генотипов полиморфных маркеров rs1800587 (C/T) гена IL-1α, rs2234663 (2/4) гена IL-1Ra, rs386693509 (CA/TC) и rs3216780 (del/G) гена CSF1R у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, участвующих в программе ЭКО.
4. Выявить ассоциацию полиморфных вариантов генов IL-1α, IL-1Ra и CSF1R с эффективностью процедуры ЭКО.
5. Провести анализ содержания IL-1α, IL-1Ra, M-CSF в сыворотке крови в зависимости от носительства полиморфных вариантов rs1800587 (C/T) гена IL-1α, rs2234663 (2/4) гена IL-1Ra , rs386693509 (CA/TC) и rs3216780 (del/G) гена CSF1R соответственно у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, участвующих в программе ЭКО.
6. Установить оптимальное сочетание изучаемых маркеров, обладающее максимальной прогностической ценностью исхода ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

**Научная новизна**

Установлены основные различия концентраций IL-1α в сыворотке крови на 2-й день менструального цикла, предшествующего протоколу ЭКО, у женщин с различными исходами процедуры.

Впервые в сыворотке крови пациенток выявлены концентрации IL-1α и M-CSF, которые на преконцептивном этапе ассоциированы с наступлением беременности в циклах ЭКО.

Впервые установлено распределение носительства генотипов полиморфных маркеров rs1800587 (C/T) гена IL-1α, rs2234663 (2/4) гена IL-1Ra, rs386693509 (CA/TC) гена CSF1R, rs3216780 (del/G) гена CSF1R у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, участвующих в программе ЭКО.

Впервые показано, что для женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия прогностически значимыми в плане наступления беременности в циклах ЭКО являются полиморфные варианты T/T rs1800587 гена IL-1α, TC/CA rs3693509 гена CSF1R и del/G rs3216780 гена CSF1R.

Впервые установлена ассоциация генотипа TC/TC полиморфного маркера rs3693509 гена CSF1R с повышенным содержанием M-CSF в сыворотке крови.

Изучены корреляционные связи между цитокинами IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, M-CSF между собой, а также с гипофизарными и яичниковыми гормонами.

**Теоретическая и практическая значимость**

Расширены и дополнены представления о роли цитокинов в реализации репродуктивных функций. Впервые определены иммуногенетические показатели, обладающие наибольшей информативностью для прогнозирования наступления беременности в результате процедуры ЭКО.

Генотипирование женщин на носительство полиморфных вариантов T/T rs1800587 гена IL-1α, TC/CA rs3693509 гена CSF1R и del/G rs3216780

гена CSF1R, а также определение концентрации IL-1α и M-CSF в сыворотке крови могут быть использованы для прогнозирования эффективности программ ЭКО на преконцептивном этапе, что позволит обоснованно планировать индивидуальную тактику ведения пациенток в предстоящем цикле лечения методом ЭКО и снизить затраты государства и частных лиц на проведение процедуры.

Материалы диссертации вошли в учебные рабочие программы и используются в лекционных курсах и на практических занятиях ряда кафедр ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва».

**Методология и методы исследования**

В проведенном исследовании использовался комплексный подход к оценке клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных данных 120 женщин в возрасте 32,8±4,1 года с верифицированным диагнозом трубно-перитонеального бесплодия, обратившихся для проведения программы ЭКО в отделение вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр». Дизайн исследования был составлен в соответствии с этическими нормами, на основании подписания информированного добровольного согласия пациента на включение в исследование. Работа выполнена с участием необходимого количества пациентов, современного оборудования, методов исследования цитокинового статуса и молекулярно-генетических методов, а также методов статистической обработки в соответствии с поставленными задачами, позволяющими получить репрезентативные и достоверные результаты.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Определение в сыворотке крови женщин IL-1α в концентрация от 28,7 до 85,1 пг/мл и M-CSF от 265,8 до 322,1 пг/мл на 2-й день менструального цикла, предшествующего протоколу ЭКО указывает на возможность успешного проведения процедуры ЭКО.

2. Распределение частот генотипов полиморфных маркеров rs1800587 (C/T) гена IL-1α, rs386693509 (CA/TC) и rs3216780 (del/G) гена CSF1R, отзличается у женщин с различными исходами программы ЭКО.

3. Генетическими маркерами благоприятного исхода процедуры ЭКО являются генотип T/T rs1800587 гена IL-1α, генотип TC/CA rs3693509 и генотип del/G rs3216780 гена CSF1R.

4. Полиморфизм rs1800587 (C/T) гена IL-1α носит функциональный характер и оказывает свое влияние на исход ЭКО через детерминированность уровня синтеза белковых продуктов.

5. Предикторная роль M-CSF связана, как правило, с полиморфизмом гена его рецептора, определяющего чувствительность CSF1R.

**Степень достоверности и апробация результатов**

Положения и выводы диссертационного исследования основаны на анализе лабораторного материала, который получили при проведении клинических наблюдений, с использованием современных иммунологических, биохимических и молекулярно-генетических методов. Статистическая обработка проводилась с применением комплекса учетно-оценочных и аналитических показателей, адекватных математических методов, что определяет высокую достоверность результатов.

Основные положения диссертации представлены на XVIII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке: Глобальная интеграция современных исследований и технологий в медицину и образовательное пространство» (Москва, 2016), ежегодных научных

конференциях Мордовского государственного университета «Огаревские чтения» (Саранск, 2015–2016), XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2017), XVI Всероссийском научном форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017), Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д. К. Беляева «Беляевские чтения» (Новосибирск, 2017), III Всероссийской конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2017), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2017), XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018), 76-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2018).

**Личный вклад автора**

Автору принадлежит ключевая роль в выборе тематики исследования, аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы, в клинических наблюдениях, сборе материала, проведении ИФА, статистической обработке результатов и их анализе, а также формулировании выводов и практических рекомендаций. В совместных с другими исследователями работах, автор разрабатывал программы исследований, участвовал в мониторинге уровня цитокинов сыворотки крови, проводил статистическую обработку данных, научное обоснование и обобщение результатов. Таким образом, вклад автора в работу над диссертацией является основным на всех этапах исследования: от определения задач, их теоретического обоснования и организации клинико-лабораторных исследований до представления полученных результатов в

научных публикациях, докладах на научных форумах. Доля автора в совместных публикациях составила 70–80%.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Основные научные положения диссертации соответствуют Паспорту специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, области исследований «Фундаментальные исследования, посвященные изучению строения, функционирования иммунной системы и механизмов иммунной защиты. Изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии). Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов».

**Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в 3 статьях в журналах, индексируемых в Scopus, получен 1 патент на изобретение Российской Федерации.

**Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 таблицами и 2 рисунками, состоит из введения, обзора литературы (4 параграфа), описания материалов и методов исследования (2 параграфа), изложения результатов исследования (6 параграфов), обсуждения, выводов, списка использованной литературы, включающего 91 отечественный и 272 зарубежных источников.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Современное состояние проблемы бесплодия

В настоящее время улучшение демографической ситуации в Российской Федерации является одним из приоритетных направлений в развитии государства и общества [6, 66]. В последние десятилетия в стране сформировались очевидные условия для депопуляции – уменьшение числа и ухудшение качества здоровья женщин репродуктивного возраста, высокая встречаемость бесплодия и невынашивания беременности, ухудшение здоровья и уменьшение численности девочек-подростков – потенциальных матерей [16, 21, 54]. Это напрямую отражается на экономической безопасности РФ в результате снижения количества трудовых ресурсов практически во всех областях трудового процесса. Деформация возрастной структуры, вызванная низкой рождаемостью, приводит к увеличению доли лиц пожилого возраста, снижению экономической активности населения и темпов роста российской экономики [49, 53, 85].

Перед государством стоит важнейшая задача в социальной и медицинской сферах – улучшение репродуктивного здоровья населения России, поэтому в Концепциях долгосрочного социально-экономического развития РФ на период до 2020 г. и демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. вопросы защиты и укрепления репродуктивного здоровья населения занимают ключевое место [6, 84].

Однако проводимая в последние годы активная демографическая политика и реализованные реформы здравоохранения существенно не повлияли на проблему сокращения демографическмх ресурсов нашей страны. Вместе с низким показателем фертильности женщин и уменьшением процента повторных рождений наблюдается еще одна проблема – увеличение числа бесплодных супружеских пар [32]. По данным Всемирной организации здравоохранения, бесплодные браки в различных регионах РФ

регистрируются в диапазоне от 8 до 19 % с тенденцией к увеличению в крупных и промышленно развитых городах [10].

Бесплодие значительно влияет на качество жизни и здоровье женщин, снижает их трудоспособность [95], а также может привести к дискриминации и остракизму, стать причиной распада семейной пары [144, 231, 333]. Рушится и деградирует социальная роль супругов, усиливается чувство вины, изменяются отношения с коллегами, родными, наступает одиночество. У бесплодных женщин широко распространены психические нарушения с преобладанием депрессивных расстройств и явлений как ситуационной, так и личностной тревоги [30].

Среди причин, ведущих к бесплодному браку, женское бесплодие составляет порядка 50 %, на долю мужского бесплодия приходится 35 %, а в 15 % случаев диагностируется комбинация данных факторов [50].

Трубно-перитонеальный фактор является ведущей причиной в структуре женского бесплодия и выявляется практически у каждой второй пациентки, обращающейся в медицинские учреждения по поводу лечения бесплодия [27, 28, 344]. В структуре данной формы инфертильности лидирует трубный фактор (35–40 %), а перитонеальный встречается в 9–34 % случаев. При первичном бесплодии патология маточных труб диагностируется, по разным данным, в 29,5–70 % случаев, при вторичном – в 42–83 % наблюдений [6, 17].

В качестве основных причин поражения маточных труб, сопровождающегося спаечным процессом в малом тазу, выступают перенесенные ранее воспалительные заболевания органов малого таза, а также внутриматочные манипуляции (искусственные аборты, диагностические выскабливания эндометрия), осложнения после использования внутриматочной спирали, оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости. Этиологическую роль в развитии воспаления играет преимущественно смешанная инфекция, передающаяся

половым путем: гонококки, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, трихомонады, а также грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы [40]. Изменения в маточных трубах приводят к их полной или частичной окклюзии, возникновению спаек, нарушению сократительной функции, что обусловливает нарушение транспорта яйцеклетки в полость матки.

## 1.2. Экстракорпоральное оплодотворение и существующие прогностические критерии его эффективности

Методы вспомогательных репродуктивных технологий уже более трех десятилетий используются для решения проблемы бесплодия для многих ранее обреченных на бездетность супружеских пар. Вспомогательные репродуктивные технологии – это раздел современной высокотехнологичной медицинской помощи, включающий все способы репродукции человека, позволяющие добиться зачатия и развития эмбриона вне организма матери, т.е. in vitro.

Во всем мире отмечается ежегодный рост использования методов ВРТ. В нашей стране, согласно отчету Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) (данные Национального регистра за 2015 год), за пятилетний период с 2011 по 2015 год зарегистрировано двукратное увеличение выполненных циклов ВРТ (2011 год – 56 908 циклов, 2012 год – 62 760, 2013 год – 69 025, 2014 год – 95 628, 2015 год – 111 972 цикла) [35-39].

Одним из наиболее популярных методов ВРТ остается экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), которое является самым эффективным методом лечения бесплодия [70]. В 1973 году Карл Вуд и Джон Литон впервые осуществили оплодотворение человеческой яйцеклетки in vitro, а в 1978 году Патрик Степто и Роберт Эдвардс впервые в истории

добились рождения живого ребенка с помощью ЭКО. С 1986 года метод ЭКО начал активно применяться и в нашей стране [24].

Согласно Указу Президента РФ № 899 «Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечня критических технологий Российской Федерации» от 7 июля 2011 г. ЭКО как клеточные технологии имеют первостепенное значение в условиях депопуляции населения РФ.

В соответствии с протоколом, метод ЭКО можно реализовать с использованием индукции суперовуляции и в естественном менструальном цикле. Индукция овуляции — это сложная система воздействия на рецепторы половых желез с помощью лекарственных препаратов для создания в женском организме условий, благоприятствующих выходу яйцеклетки из фолликула. Мониторинг развития фолликулов и эндометрия контролируется с помощью УЗИ в сочетании с динамическим определением уровня эстрадиола и прогестерона в крови. Для завершения развития ооцитов внутримышечно вводят хорионический гонадотропин в рекомендуемой дозе 5 000–10 000 МЕ. Трансвагинальная пункция фолликулов проводится через 36 часов после введения хорионического гонадотропина под контролем УЗИ либо, если пункцию невозможно провести вышеуказанным методом, прибегают к лапароскопическому доступу для получения ооцитов.

Полученные яйцеклетки после 4–6- часового культивирования в $CO_2$-термостате помещаются в инсеминационную среду с суспензией сперматозоидов для оплодотворения. Контроль оплодотворения обычно проводится через 16–18 часов. Зиготы помещают в культуральную среду, где происходит начальное развитие эмбрионов до стадии бластоцисты, которая возникает у эмбриона на 5–6-е сутки после оплодотворения. Полученные эмбрионы на стадии 8 бластомеров, морулы или бластоцисты переносят с помощью специальных катетеров в полость матки через цервикальный канал. Поддержка лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла

обычно начинается через 24 часа после пункции фолликулов и проводится препаратами прогестерона.

Безусловно, метод ЭКО приобретает все большую востребованность и практически становится элементом рутинного подхода в лечении бесплодия. По данным Национального регистра, в нашей стране в 2015 году было проведено 34 497 циклов ЭКО [39]. Вместе с тем, оценивая терапевтическую эффективность этой процедуры, приходится констатировать, что более половины начатых циклов все еще являются нерезультативными. Так, в 2015 году показатели частоты наступления беременности в среднем по стране составили 33,9 % на проведенный цикл и 37,6 % – на перенос, родами закончилось 22 % начатых циклов [39]. Средние коэффициенты рождаемости при применении ЭКО в других странах составляют: 23,5 % – в Австралии [109], 25,5 % – в США [108] и 28,8 % – в Великобритании [341].

С учетом высокой стоимости и низкой эффективности процедуры применение ЭКО в его нынешнем варианте попадает под сомнение. Многочисленные ученые всего мира стремятся найти критерии, которые бы позволили максимально точно прогнозировать исход ЭКО для решения проблемы неэффективного лечения бесплодия. Выявление факторов, обусловливающих как благоприятный исход ЭКО, так и его неудачи, позволит повысить эффективность использования данного метода, оптимизировать лечение бесплодия и снизить экономическую нагрузку на систему здравоохранения в целом.

Классические прогностические критерии отбора женщин в программу ЭКО базируются на показателях их возраста [13], овариального резерва [22, 173, 253, 337], а также качественной оценке состояния переносимых эмбрионов и функционального состояния эндометрия [261]. Кроме того, при отборе женщин для проведения цикла ЭКО учитывают их индекс массы тела (ИМТ) [274] и приверженность к табакокурению [14]. ИМТ влияет на синтез стероидных гормонов, что ведет к гормональному дисбалансу [60, 253].

Кроме этого, еще много различных факторов (состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой, надпочечниковой и тиреоидной систем, спермограмма мужа, начало менархе и др.) играют роль в успехе ЭКО. Однако данные критерии не обладают высокой диагностической ценностью, в связи с чем существует необходимость в выявлении дополнительных маркеров прогнозирования результативности программы ЭКО в рамках индивидуального подхода к каждой семейной паре для определения шанса наступления беременности в циклах ЭКО [45, 68].

Анализ литературных источников показал, что некоторые авторы предлагают использовать в качестве предикторов эффективности процедуры ЭКО такие вещества, как прогестерон [55, 59], антимюллеров гормон (АМГ) [58], альфа-2-макроглобулин и альфа-2-гликопротеин [79, 82], а также активность митохондриальных дегидрогеназ (сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α-глицеролфосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ)) [3], мутации генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTFHR) [57] и рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR) [5].

Обсуждая причины неудач ЭКО, специалисты констатируют, что наступление беременности во многом зависит от двух составляющих: функционально полноценного эмбриона на стадии бластоцисты и рецептивности эндометрия. Эти два момента, по современным представлениям, являются определяющими в достижении оптимальных условий имплантации. Многие механизмы, вовлеченные в этот процесс (гормональные взаимодействия, образование пиноподий, состояние локального иммунитета, аутоиммунные реакции, комплекс молекулярных и клеточных взаимодействий, регулируемых пара- и аутокринными факторами), еще недостаточно полно изучены.

Повышение эффективности ЭКО может быть связано с исследованиями, ориентированными на изучение регуляторных механизмов репродуктивных процессов, прогнозирование нарушений и установление

путей их коррекции. В этом вопросе одну из ведущих позиций занимает тема иммунологической регуляции репродуктивной функции женщины.

Не вызывает сомнения факт участия компонентов иммунной системы в различных стадиях репродуктивного процесса – фолликулогенезе, овуляции, имплантации, децидуализации и формировании плаценты [25, 41, 63, 48, 71, 77, 78, 150]. Цитокины и иммунокомпетентные клетки также играют значительную роль при взаимодействии эмбриона и эндометрия в формировании иммунологической толерантности [72]. Развитие эмбриона до стадии бластоцисты, его имплантация в эндометрий и формирование функциональной плаценты являются важными шагами в наступлении беременности. Каждый из этих этапов требует взаимодействия между эмбрионом и одним или несколькими типами клеток в материнском эндометрии

Имплантация эмбриона – процесс его внедрения в слизистую оболочку матки, проходящий с участием большого количества гуморальных и клеточных факторов. Успешность имплантации в конечном счете зависит от согласованного развития трофобласта и тонкой организации его вторжения в эндометрий, чтобы установить кровоснабжение эмбриона.

В тканях матки представлен широкий спектр цитокинов. Их источником являются соматические клетки, особенно стромальные, эпителиальные или децидуальные клетки эндометрия и клетки трофобласта, а также субпопуляции лейкоцитов (особенно макрофагов и клеток uNK). Изменение экспрессии цитокинов при менструальном цикле предполагает регулирование стероидными гормонами, хотя также очевидна регуляция локальными факторами, происходящими из других клеток в эндометрии, или факторами, вызванными спермой.

Сложность имплантации и последующей плацентации эмбриона иллюстрируется большим количеством и диапазоном цитокинов с доказанной их ролью в этих процессах. Нарушение нормальной экспрессии

или реализации этих цитокинов приводит к недостаточной имплантации и аномальной плацентации. Было показано, что до имплантации эмбрионов активность, связанная с функцией эндометрия и регуляцией приема эмбрионов, опосредована цитокинами, такими как TNF-α [164, 233], IL-1 [147, 260, 297], IL-6 [147, 297], IL-15 [260, 291], IL-18 [291], LIF [147, 215], IFN-γ и MIF [122, 215].

Ввиду вышеизложенных фактов наибольшую актуальность представляет определение прогностического значения иммунных факторов в циклах ЭКО.

Ряд исследователей отмечают возможность использования в качестве показателей эффективности процедуры ЭКО таких иммунных клеток, как NK-клетки [83], B-лимфоциты, HLA-$DR^+$ и $CD11b^+$-моноциты, $CD49e^+$- и $CD86^+$-макрофаги [12], а также экспрессию молекул Fas и FasL эндометриальными лимфоцитами и макрофагами [51]. Авторы также считают возможным использование в качестве прогностических маркеров антигенов комплекса гистосовместимости HLA II класса [56, 81].

В последние годы появляется все больше данных о том, что концентрация отдельных цитокинов, хемокинов и факторов роста в крови и/или фолликулярной жидкости может служить прогностическим маркером положительного или отрицательного исхода цикла. Однако эти данные немногочисленны и противоречивы, что объясняется разными организационно-методическими критериями включения больных в исследования (разный возраст, генез бесплодия, особенности сопутствующей гинекологической патологии и др.).

Так, ряд исследователей изучали содержание IL-12, IL-15, IL-18 в смывах из полости матки или биоптате эндометрия [311]; матриксных металлопротеиназ (MMP) 2, 9 и IL-1, IL-1, INF-γ в смывах из полости матки [104], а также IL-4, IL-7, IL-2, G-CSF, IL-8, IL-13, MIP-1β [65] и определяли сывороточный уровень IL-6 [76].

Существуют исследования, посвященные использованию маркеров ангиогенеза (sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF) в качестве маркеров развития возможных осложнений (в частности, преэклампсии) и прогнозирования исходов программ ВРТ [2]; определению локального уровня колониестимулирующих факторов (G-CSF и GM-CSF) как предикторов результата стимуляции яичников в циклах ЭКО и их эффективности [29]. Известно также, что у пациенток с многократными неэффективными попытками ЭКО был выявлен дисбаланс ангиогенных факторов, который выражается в увеличении частоты встречаемости аллельных вариантов генов VEGF -1154 G/A и ангиопоэтина -2 735 G/A [4].

По данным авторов, в качестве предиктора исхода программы ЭКО у женщин с синдромом поликистозных яичников может рассматриваться IL-8, уровень которого в фолликулярной жидкости ниже 100 пг/мл, что позволяет предполагать отрицательный исход программы [76].

В связи с вышеизложенным, поиски в данном направлении целесообразно активно продолжать с целью разработки методов достижения лучших результатов при реализации программ ЭКО.

### 1.3. IL-1: роль в репродукции

IL-1 – основной представитель семейства цитокинов, включающего 11 молекул: IL-1α, IL-1β, рецепторный антагонист IL-1 (IL-1Ra), IL-18, IL-33, четыре изоформы IL-36 (IL-36α, IL-36β, IL-36γ, IL-36Ra), IL-37, IL-38 и рецепторы клеточной поверхности – рецептор IL-1 типа 1 (IL-1R1), рецептор IL-1 типа 2 (IL-1R2) и необязательный белок-связывающий рецептор (IL1RAcP) [52, 115, 155, 328].

Кластер из нескольких генов, кодирующих белки семейства IL-1, в том числе IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, имеет общую протяжённость около 400 т.п.н. и расположен на длинном плече хромосомы 2 человека (2q14.1). IL-1α и IL-1β

кодируются различными генами, но имеют гомологию в аминокислотной последовательности (26 %), идентичный спектр биологической активности и конкурируют за связывание с одними и теми же рецепторами [23, 26, 73]. Анализ структуры генов показал сходство их организации в отношении числа и положения границ экзонов. Сделано предположение, что ген IL-1β произошел из гена IL-1α около 350 миллионов лет назад путем дупликации ДНК с помощью обратной транскриптазы [26].

Структура обоих интерлейкинов, в основном продуцирующихся стимулированными моноцитами и макрофагами и в меньшей степени некоторыми другими клетками, включая нейтрофилы, кератиноциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, лимфоциты, гладкомышечные клетки и фибробласты [156], включает 12–14 β-складок, формирующих бочкообразный или цилиндрический белок [289, 334]. После активации клеток-продуцентов и экспрессии генов IL-1α и IL-1β синтезируются в виде пептидных предшественников с молекулярной массой 31 кДа (проIL-1α и проIL-1β), из которых впоследствии образуются зрелые формы с массой 17 кДа (мIL-1α и мIL-1β), секретируемые в окружающую среду [11, 23, 62, 218].

Биологическая активность IL-1α и IL-1β осуществляется путем связывания рецептора IL-1RI [124], экспрессируемого на многих клетках, в том числе Т-лимфоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках, гепатоцитах. Рецепторы 2 типа (IL-1R2) характерены для В-лимфоцитов, макрофагов и моноцитов. Оба рецептора имеют специфичные характеристики связывания с IL-1α и IL-1β. Обычно IL-1α лучше связывается с R1, а IL-1β – с R2. В сыворотке обнаруживаются растворимые формы этих рецепторов. IL-1R1 содержит три внеклеточных иммуноглобулиновых домена и один внутриклеточный. Они имеют некоторое сходство с другими членами IL-1R- и TLR-семейств, известных как Toll-подобные/IL-1R (TIR-домены) [123, 158]. IL-1R2 характеризуется коротким цитоплазматическим «хвостом», состоящим из 29 аминокислот и не содержащим TIR-домен [329].

Связывание IL-1α или IL-1β с внеклеточной частью IL-1R1 индуцирует прикрепление второй цепи рецептора, называемой IL-1R-добавочным белком (interleukin 1 receptor accessory protein, IL-1RAcP) [123]. Тройной комплекс IL-1–IL-1R1–IL-1RAcP привлекает внутриклеточные адаптерные молекулы, такие как миелоидный фактор дифференциации 88 (myeloid differentiation primary response gene 88, MYD 88), IL-1R-ассоциированные киназы (IL-1R associatedkinase, IRAK) и ФНО рецептор-ассоциированный фактор 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF 6), для активации передачи сигналов через NF-κB, p38, C-Jun N-терминальную киназу (c-Jun N-terminal kinase, JNK), внеклеточную регулируемую киназу (extracellular-signal-regulated kinase, ERK), митоген-активированную протеинкиназу (mitogen-activated protein kinase, MAPK) и для модуляции транскрипции гена-мишени [158].

После связывания с IL-1 IL-1R1 участвует во внутриклеточных процессах, тогда как IL-1R2 является только «ловушкой» для IL-1 [348]. Встроенный в клеточную мембрану IL-1R2 может оказывать доминирующее негативное воздействие на передачу сигналов, формируя неактивный комплекс с IL-1 и IL-1RAcP. Растворимая форма этого рецептора (sIL-1R2) легко высвобождается из клеток, где может связывать IL-1. Комплекс IL-1β с sIL-1R2 практически необратим из-за длительной скорости диссоциации (2 ч). Таким образом, и связанный с мембраной, и растворимый IL-1R2 функционируют как естественные ингибиторы IL-1 [348].

IL-1 – провоспалительный цитокин, стимулирующий локальный и системный иммунный ответ. Биологические свойства IL-1α и IL-1β очень сходны. Первый активирует в основном Т-лимфоциты, обладает аутокринным и паракринным действием, в то время как второй – многофункциональный цитокин с широким спектром действия играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, быстро включается в ответную реакцию

организма при действии патогенных факторов [185, 268], инициирует и регулирует воспалительные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (IL-2,3,6, TNFα), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов, усиливает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, увеличивает роницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность. Эндотелиальные клетки сосудов человека под влиянием IL-1α и IL-1β секретируют полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста, которые могут стимулировать клеточную миграцию и пролиферацию и освобождать сосудистые медиаторы воспаления, что при существенном увеличении концентрации этих цитокинов может привести к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции [23].

Существует несколько естественных ингибиторов IL-1, например IL-1R антагонист (IL-1Ra), IL-1R типа 2 (IL-1R2), SIGIRR (single Ig IL-1R related molecule, также известный как Toll/IL1R8, TIR8), предотвращающие развитие чрезмерной воспалительной реакции, обусловленной IL-1.

IL-1Ra – мономерный гликозилированный белок с молекулярной массой 25 кДа, продуцируемый моноцитами и другими клетками. Он связывается с рецепторами IL-1 типов 1 и 2 с той же аффинностью, что и IL-1, но не способствует дальнейшему проведению внутриклеточного сигнала [106, 298]. Следовательно, IL-1Ra выступает в роли ингибитора и, вероятно, служит важным физиологическим регулятором экспрессии IL-1. IL-1Ra продуцируется в виде четырех различных изоформ. Одна из них секретируется (secretory, sIL-1Ra), в то время как остальные три сохраняются внутри клетки (intracellular, icIL-1Ra1, icIL-1Ra2 и icIL-1Ra3) и могут высвобождаться, к примеру, из гибнущих клеток и связываться с IL-1R1 [107]. Роль IL-1Ra в регулировании эффектов IL-1 была четко продемонстрирована у мышей, лишенных рецепторного антагониста. У

животных наблюдалась чрезмерная воспалительная реакция, развивались спонтанное воспаление суставов и васкулит [23].

К числу факторов, ответственных за активность IL-1, относится также другой вариант IL-1RAcP – IL-1RAcPb, который может формировать комплекс с IL-1R1 и IL-1, но не способствует мобилизации MyD88 и IRAKs [92]. Имеются сведения, что IL-1RAcPb экспрессируется только в центральной нервной системе и модулирует активность IL-1 в головном мозге [155].

SIGIRR является орфановым рецептором семейства IL-1R, обладающим специфическими свойствами: он содержит уникальный внеклеточный домен иммуноглобулина, а также дополнительный 100-аминокислотный С-терминальный остаток в TIR-домене и лишен четко идентифицируемых лигандов. Важное свойство этого рецептора заключается в том, что его TIR-домен ингибирует активацию NF-κB. Установлено, что SIGIRR-дефицитные мыши более склонны к липополисахарид-индуцированной летальности и у них отмечаются более тяжелые формы экспериментального колита, чем у диких мышей. SIGIRR-недостаточность у мышей C57BL/6lpr/lpr также ассоциирована с ростом лимфопролиферации, увеличением лимфатических узлов и селезенки и усиленной продукцией аутоантител вследствие активации дендритных клеток и В-клеток в ответ на РНК и ДНК, иммунные комплексы и другие TLR-лиганды [186].

Несмотря на небольшое количество экспрессируемых рецепторов и низкие сывороточные циркулирующие концентрации IL-1, запускается клеточный ответ, приводящий к экспрессии генов около 100 цитокинов, гормонов, ферментов, ростовых факторов и других биологически активных веществ и их рецепторов. В этой связи все многочисленные биологические эффекты IL-1 в организме определяются уже на субклеточном уровне, а направленность эффектов может зависеть от тканевой и клеточной

специфичности экспрессии определенного набора специфических тирозин-киназ [73].

Все компоненты системы IL-1 обнаруживаются в эндометрии в течение менструального цикла: IL-1 экспрессируется максимально в стромальных клетках эндометрия, макрофагах и эндотелиальных клетках в позднюю секреторную фазу [220, 249]; IL-1R1 преимущественно присутствует в железистом эпителии в течение всего цикла [249] и в строме с максимальной экспрессией в секреторную фазу [119]; IL-1Ra также обнаруживается на протяжении всего менструального цикла [336].

Известно, что IL-1 играет роль в ремоделировании тканей и в создании воспалительно-подобного иммунного ответа в эндометрии человека при менструации, а также при реализации таких критически важных репродуктивных функций, как имплантация эмбриона и децидуализация [168, 219, 326].

IL-1 присутствует в гораздо более высоких концентрациях в ворсистом цитотрофобласте, синцитиотрофобласте, децидуа и активированных макрофагах в беременном, чем в небеременном эндометрии [327]. Также известно, что на ранних сроках беременности IL-1R1 преобладает в синцитиотрофобласте и в эндометриальных железах [96].

Все основные компоненты системы IL-1 – IL-1α, IL-1β, IL-1Ra и IL-1R1 были идентифицированы в одиночных преимплантационных эмбрионах [224, 284, 286]. Однако в исследовании, изучающем одиночные бластомеры, мРНК IL-1β, IL-1R1 и IL-1Ra была обнаружена только в некоторых из них, в то же время преимплантационные эмбрионы, экспрессирующие IL-1Ra, в большинстве случаев на ранних стадиях прекратили дальнейшее развитие [303].

Важно отметить, что секреция эмбрионом IL-1β стимулируется факторами эндометрия [168, 309], демонстрируя четкое взаимодействие между материнским эндометрием и эмбрионом перед имплантацией. В то же

время, согласно исследованиям G. Chaouat с соавторами [350], 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.

Исследования авторов показали, что IL-1 стимулирует изменение экспрессии цитокинов, факторов роста и молекул адгезии как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия человека при децидуализации [174, 327]. Другие компоненты децидуа также могут зависеть от IL-1. Например, клетки uNK, количество которых в эндометрии человека увеличивается во время средней секреторной фазы и которые являются основным клеточным компонентом децидуа беременности, увеличивают производство гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) в ответ на IL-1. Кроме того, IL-15, продуцируемый при децидуализации стромальных клеток эндометрия и активирующий клетки uNK, снижается под действим IL-1β в клеточной культуре [223]. IL-1β также стимулирует продуцирование эндотелина [310] в культивируемых стромальных клетках эндометрия, что может указывать на локальное регулирование сосудистого тонуса и клеточную пролиферацию.

Как при менструации, так и при децидуализации происходит обширное ремоделирование внеклеточного матрикса (ECM), обусловленное действием MMP. Экспрессия эндометрием MMP во время менструального цикла регулируется стероидными гормонами и различными цитокинами, включая IL-1 [248, 306, 315, 316]. Ранее сообщалось, что IL-1α активирует MMP 1, 2, 3, 7 и 9, а IL-1β – MMP 3 через фосфорилирование ERK и p38 MAP-киназы [209, 216, 230, 318].

В исследовании [202] было отмечено, что IL-1β индуцирует повышение активности MMP 12 (металлоэластазы) и MMP 1 (коллагеназы) и снижение активности MMP 11 (стромелизин-3). Этот сингулярный характер экспрессии

может предполагать разрушение коллагена и эластина, тогда как эффекты MMP 11 подвергаются обсуждению. Авторы объясняют это тем, что MMP 11 обладает способностью разрушать компоненты фибронектина и ламинина ECM, а поскольку децидуализация сопровождается увеличением отложения ламинина и фибронектина, этому процессу может способствовать снижение активности MMP 11.

Кроме того, под действием IL-1β в эндометрии фермент альдозоредуктаза AKR1B1 способен защищать клетки от токсичных нестабильных реактивных радикалов и тяжелых металлов [178, 234, 325], которые могут пагубно влиять на прикрепление, имплантацию и развитие эмбриона [273], и создавать безопасную среду для оплодотворенной яйцеклетки. Аналогично при менструации эти белки могут служить для вымывания свободных радикалов, генерируемых высокоактивированными лейкоцитами во время некроза тканей. Таким образом, AKR1B1 может быть вовлечен в механизм, посредством которого IL-1β рекрутирует моноциты в эндометрий.

Стоит также отметить, что данные экспериментальных исследований, направленных на изучение действия IL-1 на размножение у мышей, были противоречивыми [147, 181, 239, 250, 314, 347]. Абляция генов, кодирующих IL-1β и IL-1R1, не приводила к недостаточной имплантации, однако в таких моделях не может быть исключена функциональная компенсация другими системами.

Штамм-специфическая блокировка имплантации являлась результатом внутрибрюшинной инъекции IL-1Ra и была связана с понижением регуляции критических интегринов на поверхности эпителия [167]. Доказательства данного механизма у людей приведены в исследовании C. Simon и соавторов [168], в котором субъединица интегрина была изучена в культуре эпителиальных клеток эндометрия. Было показано, что она регулируется либо путем совместного культивирования с эмбрионами перед

имплантацией, либо путем добавления IL-1 в культуральную среду. Кроме того, IL-1β стимулирует секрецию лептина и повышает экспрессию его рецептора Ob-R на эпителиальных клетках эндометрия [188], в то время как лептин оказывает значительно большее влияние на экспрессию интегрина β3, чем IL-1 при аналогичных концентрациях. Интересно, что компоненты семейства IL-1 (IL-1β, IL-1Ra, IL-1R1) регулируются лептином как в эндотелиальных эпителиальных, так и в культуре стромальных клеток [246]. Лептин является основным регулятором системы IL-1 в эндометрии in vivo.

Исследование K. Sequeira с соавторами [102] продемонстрировало, что контролируемая гиперстимуляция яичников в циклах ЭКО вызывала системную продукцию IL-1β. Согласно данным, приведенным в работе E. E. Karagouni с соавторовами [236], введение препаратов ХГЧ женщинам, проходящим процедуру ЭКО, стимулировало увеличение сывороточных концентраций IL-1. Некоторые взаимосвязи были продемонстрированы между IL-1 и успехом ЭКО. Более высокие уровни IL-1β в фолликулярной жидкости были обнаружены у женщин в циклах с успешной имплантацией, чем у женщин в циклах без имплантации, хотя прямая причинно-следственная связь не была установлена [236]. В исследовании K.V. Sheth с соавторами [284] высокие концентрации IL-1 в культуральной среде коррелировали с успехом имплантации в циклах ЭКО.

Стоит отметить результаты исследований, посвященных изучению IL-1β in vitro [170, 219, 220, 237, 351]. Известно, что высвобождение IL-1β культивируемыми клетками цитотрофобласта прямо пропорционально их инвазивной способности [220]. S. Karmakar с соавторами [237] отметили, что IL-1β увеличивает продукцию MMP 2 и MMP 9 клетками трофобласта in vitro.

В то же время ряд исследователей продемонтрировали, что in vitro IL-1β последовательно ингибирует децидуализацию стромальных клеток эндометрия человека [219, 222, 355], независимо от стимула децидуализации

(прогестерон или цАМФ), через MAP-киназы ERK 1/2 и p38 [205, 219]. Кроме того, в исследовании O. Yoshino с соавторами [170] было отмечено снижение чувствительности к экзогенному IL-1β в культуре клеток в процессе децидуализации.

Стоит также отметить, что у женщин, проходящих процедуру ЭКО на фоне привычного невынашивания беременности, отмечается повышенная концентрация IL-1β, TNF-α [44].

Известно, что IL-1β также может быть вовлечен в развитие эндометриоза [101, 211, 354]. В работах авторов было показано, что уровни IL-1β повышены в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом, кроме того, было отмечено, что IL-1β повышает активность цитокинов и факторов роста, которые могут способствовать неоваскуляризации и хемотаксису моноцитов у эндометриоидных эксплантов.

Сведения о роли IL-1Ra в процессе имплантации неоднозначные [327]. Экспериментальные данные показали, что высокий уровень IL-1Ra блокировал имплантацию бластоцисты у мышей [167]. Это подтверждается и исследованием, посвященным изучению ингибирующего действия IL-1Ra на адгезию трофобласта к клеткам эндометрия человека [227]. Основываясь на данных, полученных в этом исследовании, авторы предположили, что блокирование и регулирование MARK пути его ингибиторами может быть использовано в качестве средства, предотвращающего неудачные исходы при ЭКО. Критическая роль IL-1 в ранней имплантации также объясняется тем фактом, что IL-1Ra блокирует реакцию эндометрия на хорионический гонадотропин человека (hCG) во время имплантации у обезьяны [209].

Исследования, посвященные предикторной роли IL-1Ra в программе ЭКО, немногочисленны и носят противоречивый характер. Так, J.S. Krüssel с соавторами [176] отмечали отсутствие развития эмбрионов, экспрессирующих мРНК IL-1Ra in vitro. В то же время ряд исследователей

считают, что IL-1Ra положительно влияет на эмбриональное развитие и качество эмбриона [232, 309].

M. De los Santos с соавторами [309] продемонстрировали, что антагонизм системы IL-1 (IL-1α+IL-1β/IL-1Ra) уменьшается по мере развития эмбриона (от 4 клеток до бластоцисты). Они также показали, что для синтеза цитокинов IL-1 требовалось наличие кокультивирования с эпителием эндометрия, что подтверждает роль последнего в регуляции синтеза эмбрионального IL-1. По мнению H.-Y. Huang с соавторами [220], in vivo высокие уровни IL-1Ra могут обеспечить механизм нейтрализации избыточных эффектов во время активной децидуализации, хотя авторы также отмечают, что in vitro отношение IL-1β к IL-1Ra мРНК остается постоянным.

A. Lekovich с соавторами [166] описывали протективное действие IL-1Ra в плане защиты от развития эктопической беременности, в виду влияния на эпителий маточных труб, а также рождение здорового доношенного ребенка при проведении ЭКО.

Гены всех членов семейства IL-1 имеют полиморфные участки [73, 140, 146, 200]. Для гена IL-1α известны как минимум три, а в гене IL-1β человека – два полиморфных участка. Наиболее функционально значимым в гене IL-1α является участок, расположенный в 5`-нетранслируемой области, содержащей промотор гена IL-1α. Формирование двух аллелей обусловлено заменой одного нуклеотида C (аллель A1) на T (аллель A) в положении -889. Аллель гена, несущий точечную замену в области промотора в позиции -889, ассоциируется с повышенной продукцией этого цитокина. Согласно литературным данным, выявлена ассоциация полиморфного варианта rs1800587 (C/T) гена IL-1α с преэклампсией [217], ишемическим инсультом [338], ишемической болезнью сердца [192], болезнью Альцгеймера [258], дегенерацией межпозвоночных дисков [225] и остеоартритом [103].

Ген IL-1RN состоит из 11 экзонов и имеет общую протяженность около 35 т.п.н. В результате альтернативного сплайсинга образуются разные

изоформы антагониста, внутриклеточные и секретируемые (icIL-1Ra и sIL-1Ra соответственно) [301].

Полиморфный минисателлит IL1RN-VNTR (variable number of tandem repeats, VNTR) расположен в интроне 2 гена IL-1Ra и состоит из тандемных повторов размером 86 п.н. [132, 282]. Область повторов содержит белок-связывающие регуляторные участки, поэтому число повторов имеет функциональное значение, регулирующее уровень экспрессии этого гена [282]. Механизмы такой регуляции окончательно неясны, была предложена и экспериментально обоснована модель аллель-специфического накопления соответствующей мРНК [301]. Аллель 2 связан с повышенной продукцией IL-1Ra моноцитами периферической крови, что может сопровождаться параллельным снижением продукции IL-1α [73, 322]. Было также отмечено, что носители гомозиготного генотипа 2/2, в отличие от обладателей других генотипов, в целом демонстрируют более длительный и сильный провоспалительный иммунный ответ [359] .

В различных популяциях показано существование шести аллелей – 1–6, содержащих от одного до шести повторов соответственно. При этом наиболее частым во всем мире является аллель 4 (с четырьмя повторами). Вторым по встречаемости, опять же во всех исследованных выборках, является аллель 2, в азиатских популяциях частота этого аллеля самая низкая по сравнению с другими популяциями [113]. Остальные аллели встречаются существенно реже, но все они выявлены в том числе и у белых европейцев [342]. Показаны достоверные различия в распределении частот аллелей внутри одной мета-популяции в зависимости от этнической принадлежности, например среди китайцев [356].

Начиная с 1993 г., опубликовано огромное количество работ «случай – контроль» по исследованию ассоциации минисателлита IL1RN-VNTR с повышенным риском в самых разных патологиях и синдромах. Вот далеко не полный список: с раком желудка [204], с хеликобактерной инфекцией

желудка [113], с повышенным риском развития хронической обструктивной болезни легких [259], с мужским бесплодием [112], с привычным невынашиванием беременности [161, 269], с ревматоидным артритом [114], с анкилозирующим полиартритом [206] и с сепсисом [111].

### 1.4. Участие M-CSF и CSF1R в репродуктивных процессах

Макрофагальный-колониестимулирующий фактор (M-CSF), также известный как CSF-1, – это гемопоэтический ростовой фактор, отвечающий за пролиферацию, дифференцировку и выживание моноцитарно-макрофагальной клеточной линии [128, 133, 142, 183, 195, 251, 262, 281, 353]. M-CSF состоит из четырех α-спиральных структур.

M-CSF человека кодируется геном размером около 20 кб, содержащим 10 экзонов и расположенным на коротком плече 1 хромосомы в зоне p13-p21 [262, 312]. Из десяти экзонов только первые восемь являются кодирующими. Посредством альтернативного сплайсинга кодирующего экзона 6 и 3'-некодирующих экзонов 9 и 10 генерируются различные зрелые транскрипты мРНК. В результате специфического посттрансляционного протеолитического процессинга M-CSF может либо быть секретирован в кровь как гликопротеин или хондроитинсульфат-содержащий протеогликан, либо экспрессироваться как мембранно-связанный гликопротеин на поверхности продуцирующих его клеток [121, 183].

Экзон 6 является ответственным за генерацию трех различных изоформ зрелого M-CSF. Он содержит несплайсируемую область, общую для всех мРНК, кодирующую трансмембранный домен белка и альтернативно сплайсируемый домен, кодирующий два потенциальных сайта протеолитического расщепления [121, 312]. Зрелые транскрипты транслируются в M-CSF-трансмембранные предшественники с различными структурными и функциональными особенностями. И мембранно-связанный,

и растворимый M-CSF могут стимулировать клетки-мишени. M-CSF имеет максимальную биологическую активность как дисульфид – связанный димер [121, 243].

M-CSF представлен изоформами различных размеров, содержащими N-концевую последовательность, состоящую из 150 аминокислотных остатков, которая необходима и достаточна для взаимодействия с рецептором к M-CSF. Ее активность может изменяться в период полураспада [120, 154, 157, 183, 201, 242, 254, 305, 307, 331]. M-CSF-димер связывается с высокоаффинным сайтом внеклеточного домена каждой из двух молекул M-CSFR (Kd~10'"M) [42]. Удаление углеводных боковых цепей не влияет на взаимодействие M-CSF с его рецептором, но присутствие дисульфидной связи необходимо для биологической активности лиганда [203].

Полная последовательность транскрипта M-CSF человека представляет собоӣ трансмембранныӣ белок I типа, состоящиӣ из 522 аминокислотных остатков, которыӣ формирует ковалентныӣ димер 140 кДа. При дифференцировке за счет протеолитического расщепления образуются два димера. Одним из них является N- и O-гликозилированныӣ димер 86 кД, в то время как другоӣ модифицируется за счет гликозилирования и присоединения хондроитинсульфат протеогликана, при этом образуется субъединица 200 кДа. Несмотря на то, что модифицированныӣ протеогликан M-CSF может циркулировать, он может быть иммобилизован за счет соединения с коллагеном V типа [120]. У более коротких транскриптов, кодируемых M-CSF, отсутствует отщепление и нет протеогликановых участков, при этом образуется N-гликозилированныӣ димер ТМ 68 кДа и медленно секретируемыӣ димер 44 кДа [307].

Источником M-CSF являются фибробласты, активированные макрофаги, гладкомышечные клетки, секреторныӣ эпителиӣ эндометрия, стромальные клетки костного мозга, витамин-D-стимулированные

остеобласты и активированные эндотелиальные клетки [128, 133, 183, 195, 251, 281, 305].

Свои биологические эффекты M-CSF реализует посредством взаимодействия со специфическим рецептором CSF1R [26, 42, 93]. Рецептор M-CSF (M-CSFR, также называемый CSF1R) опосредует плейотропные эффекты M-CSF и стимулирует его эндоцитоз. Связывание димеров M-CSF с M-CSFR индуцирует димеризацию рецептора с последующим фосфорилированием на нескольких сайтах [26, 125, 242, 257, 281]. M-CSFR преимущественно экспрессируется на моноцитах и тканевых макрофагах. M-CSFR также экспрессируется на остеобластах, где он подавляет синтез RANKL, что позволяет M-CSF ограничить синтез остеокластов [137, 244, 263, 346]. IL-34 также может связываться с M-CSFR, но последующие его эффекты отличаются [207].

M-CSFR относится к III классу протеинтирозинкиназных рецепторов (RTKs III) факторов роста с имманентной тирозинкиназной активностью [358] и является продуктом протоонкогена c-fms [26, 324]. Ген c-fms находится в длинном плече 5-й хромосомы человека 5q33.2–33.3. Являясь трансмембранным гликопротеином, M-CSFR имеет внеклеточный лиганд-связывающий домен (EC-район длиной 490 а.к.), содержащий 5 иммуноглобулиноподобных повторяющихся участков, а во внутриклеточной части – тирозин-киназный домен, обеспечивающий передачу сигнала. Каждый из мономеров в составе гомодимерной молекулы M-CSF взаимодействует с первыми тремя иммуноглобулиновыми доменами и вызывает димеризацию рецептора, приводящую к быстрому фосфолированию тирозиновых остатков и запускающую механизм передачи сигнала к ядру клетки [26, 252, 330].

В отсутствие лиганда M-CSFR может существовать 2–3 часа на поверхности клетки, но при связывании с M-CSF в течение 15 минут

происходят эндоцитоз и последующая деградация данной пары лиганд/рецептор в лизосомах [351].

M-CSF влияет на выживаемость и пролиферацию клеток через аутокринную и паракринную активность [198, 302], имеет важное значение для осуществления таких функций макрофагов, как резорбция кости, ангиогенез и врожденный иммунитет. M-CSF регулирует высвобождение цитокинов и других медиаторов воспалительных реакций из макрофагов, а также стимулирует хемотаксис и пиноцитоз [128, 143, 183, 281].

Уровень экспрессии M-CSF может быть увеличен при инфекционных и воспалительных заболеваниях [128, 133, 251]. M-CSF и его рецептор могут экспрессироваться рядом раковых опухолей, что позволяет M-CSF играть роль аутокринного фактора роста раковых клеток. Макрофаги также могут поступать в опухолевую ткань, при этом M-CSF выступает и в качестве паракринного фактора роста [339]. С другой стороны, M-CSF обладает и противоопухолевым эффектом за счет инициации и повышения гибели опухолевых клеток и микроорганизмов под действием макрофагов [251]. Предполагают, что экспрессия M-CSFR на опухолевых клетках способствует метастазированию в кости за счет хемотаксиса к M-CSF, синтезируемого остеобластами, и активации остеолизиса [251, 361].

У мышей, дефицитных по M-CSF (op/op), нарушены функции макрофагов, отмечаются задержка прорезывания зубов, бесплодие и дефекты развития нервной, сосудистой и лимфатической систем [183, 195, 255, 281]. У них также имеются признаки остеопороза из-за недостаточной дифференцировки остеокластов, резорбирующих костную ткань [133, 137, 183, 251, 255, 305].

M-CSF поддерживает имплантацию, рост децидуальной оболочки и плаценты [139, 183, 195, 251]. Известно, что M-CSF экспрессируется эпителиальными и стромальными клетками эндометрия [130, 196, 214, 294]. Во время беременности уровень циркулирующего M-CSF увеличивается,

высокая концентрация ростового фактора также отмечается в плаценте на протяжении всей беременности [136, 175, 187, 179]. Результаты исследований H. Hatayama с соавторами [294] и H. Kanzaki с соавторами [196] показали, что во время процесса децидуализации клетки децидуа человека экспрессируют M-CSF в прогестеронзависимом режиме.

Аналогичные результаты были получены во время экспериментальных исследований [105, 116, 160], показавших, что у мышей в матке во время беременности концентрация CSF-1 увеличивается примерно в 1 000 раз, а также происходит сопутствующее увеличение (около 100 раз) мРНК CSF-1 в просвете и в железистом эпителии. У мышей, лишенных CSF-1, наблюдалось ухудшение развития эмбриона [147, 283].

Было показано, что во время беременности и лактации ген c-fms экспрессируется в эпителиальных клетках молочной железы [159, 317], а также в плаценте и матке [179, 189]. В плаценте наиболее интенсивная экспрессия c-fms наблюдается в синцитио- и пролиферирующих инвазивных трофобластах. Предполагается, что прогестерон и эстрадиол могут регулировать экспрессию c-fms в плаценте и матке для синхронизации процесса подготовки материнских и зародышевых тканей к имплантации и эмбриональному развитию [159].

Наиболее существенное значение M-CSF в регуляции репродуктивной функции заключается в потенциально важной роли в контроле функций трофобласта. CSF-1 и c-fms обнаружены в цитотрофобласте в первом триместре беременности человека, однако функция цитокина в плацентации до конца неясна [147]. Результаты функциональных исследований in vitro [160, 278] противоречивы, вероятно, из-за различий используемых клеточных линий.

S. Pampfer с соавторами [179] с использованием ПЦР в режиме реального времени описали трофобласт – специфическую транскрипцию экзона 1 гена c-fms. Было продемонстрировано, что столбцы

экстравальпийного трофобласта (EVT) являются основным местоположением экспрессии c-fms in situ [160, 175, 180].

Исследование G.S. Hamilton с соавторами [160] показало, что CSF-1 является важной молекулой, стимулирующей рост клеток EVT. Используя блокирующие антитела, авторы отметили специфичность действия CSF-1, опосредованность его действия через CSF1R, а также способность EVT к продукции и реагированию на эндогенный CSF-1. Эти данные были подтверждены с помощью иммунофлуоресценциии ОТ-ПЦР, показавшей, что in vitro инвазивные клетки EVT устойчиво окрашиваются для CSF-1 и c-fms и содержат транскрипты для CSF-1 и c-fms мРНК [105]. Было также отмечено M-CSF-обусловленное повышение активности мРНК ММР 2 и тканевого ингибитора ММР 1.

Характерный профиль экспрессии M-CSF во время менструального цикла указывает на то, что цитокин находится под контролем стероидных гормонов [197, 241, 295, 332]. Кроме того, работы K. Nishimura с соавторами [127] продемонстрировали, что концентрация M-CSF в сыворотке значительно увеличивается во время овуляторной фазы по сравнению со всеми другими фазами менструального цикла. Это указывает на то, что M-CSF может играть важную роль в овуляции.

В соответствии с данными наблюдениями было показано, что у пациенток в циклах ЭКО отмечены более высокие концентрации M-CSF в фолликулярной жидкости, чем в периферической крови. Также было отмечено, что гранулезные лютеиновые клетки, выделенные из фолликулярной жидкости, экспрессируют как M-CSF, так и его рецептор [179, 357, 360]. Это подразумевает внутрифолликулярную продукцию и потенциальную аутокринную или паракринную роль M-CSF в регуляции фолликулогенеза и овуляции [148]. Таким образом, уровни M-CSF в сыворотке могут отражать созревание фолликулов [128, 134, 135, 184].

Известно, что у мышей CSF-1R экспрессируется на ооцитах, ранних эмбрионах и клетках трофобласта, а CSF-1 продуцируется клетками гранулезы, яйцевода и максимально эпителием матки беременных мышей. У op/op мышей наблюдается относительная малочисленность яичниковых макрофагов [128, 134, 184]. Мыши с дефицитом M-CSF имеют удлиненные эстральные циклы, значительно более низкие показатели овуляции, существенно меньшее количество как антральных, так и зрелых фолликулов в проэстрическом яичнике, а также сниженную способность к пролиферации клеток гранулезы в антральных фолликулах [162]. В своих исследованиях Y. Fukumatsu с соавторами [163], K. Nishimura с соавторами [162] показали, что M-CSF и яичниковые макрофаги оказывают стимулирующее действие на фолликулогенез, способствуя овуляции у крыс. Было также показано, что CSF-1 ускоряет образование полости бластоцисты и увеличивает количество трофобластных клеток [118, 276]. Авторы предположили, что плохая овуляция может быть результатом потери трофических эффектов макрофагов или потери прямой регуляции ооцитов. Эти данные также подтверждают участие M-CSF в процессе фолликулогенеза и овуляции.

В исследовании A. Salmassi с соавторами [130] было сделано предположение, что уровень M-CSF в циркулирующей крови может быть прогностическим фактором исходов ЭКО у человека. В работе было отмечено постепенное увеличение уровня M-CSF на протяжении стимулированного цикла ЭКО, с 3-5-го дня до максимальной концентрации в день трансвагинальной пункции (TVP). Авторы указывают на вероятное влияние используемых гонадотропинов на высвобождение M-CSF.

Эти данные согласуются с результатами исследований [127, 162, 163], согласно которым M-CSF и яичниковые макрофаги оказывают стимулирующее действие на фолликулогенез, способствуя овуляции у незрелых крыс, получающих гонадотропин.

Известно, что внутривенное введение M-CSF в циклах ЭКО оказывает положительное действие на фолликулогенез, особенно у женщин со сниженным сывороточным содержанием M-CSF в начале фолликулярной фазы [131]. В своих исследованиях A.R. Gargiulo с соавторами [152] показали, что концентрация M-CSF в цервикальной слизи коррелировала с уровнем E2 и с соотношением E2/P в крови.

В исследовании A. Salmassi с соавторами [130] после прекращения стимуляции яичников и введения ХГЧ уровень M-CSF увеличивался до дня переноса эмбрионов. Вероятно, полученные результаты обусловлены влиянием ХГЧ на синтез M-CSF [137, 172, 266]. Авторы также отмечают, что характерный профиль экспрессии M-CSF в дни после переноса эмбрионов отражает важную роль M-CSF в процессе имплантации и поддержании беременности [130]. У забеременевших пациенток в циклах ЭКО уровень M-CSF значительно увеличивался со дня переноса эмбрионов и достигал самого высокого уровня в день подтверждения беременности и достигал плато во время беременности (через 3–4 недели после переноса эмбрионов). Напротив, у пациенток с неблагоприятным исходом процедуры не было зарегистрировано изменений в уровне M-CSF со дня переноса эмбрионов до дня подтверждения отстутствия беременности.

Высокий уровень M-CSF во время лютеиновой фазы (имплантация, день подтверждения беременности, гестация) указывает на важную роль этого цитокина. Было отмечено, что если имплантация не происходит, уровень M-CSF не изменяется. Авторы также указывают на то, что повышенный уровень M-CSF отражает воспалительный процесс, сопровождающий инвазию прикрепленного эмбриона в децидуа, вероятно, регулируемую прогестероном [169, 196, 294, 308, 352].

Следует отметить результаты работы P. Bhatnagar [118], показавшего что эмбрионы, обработанные M-CSF, имеют значительно больше клеток трофобласта, чем контрольные эмбрионы. Кроме того, V. Chitu и

E. R. Stanley [128] сообщали, что клетки трофобласта за счет M-CSF-регулируемой модуляции иммунных реакций могут защищать от вторгающихся патогенов на границе между материнским организмом и плодом.

Известно, что M-CSF играет важную роль не только в физиологических изменениях эндометрия, но и в патогенезе эндометриоза [87, 210]. Повышенные уровни CSF-1 были обнаружены в перитонеальной жидкости пациентов с эндометриозом [139, 280].

Протоонкоген c-fms локализован в q33–q34 районе длинного плеча 5-й хромосомы человека и имеет размер около 61 000 н.п. Ген состоит из 22 экзонов и 21 интрона [26, 153, 272]. В связи с тотальным секвенированием генома человека было обнаружено большое число полиморфных сайтов для гена c-fms – более 60 однонуклеотидных полиморфизмов, два из которых локализованы в кодирующей части, а остальные – в некодирующих областях [42].

Согласно литературным данным, выявлена ассоциация гена c-fms преимущественно с онкологическими заболеваниями – раком молочной железы [129], раком легких у женщин [94], носоглоточной карциномой [275], неблагоприятным течением язвенной карциномы почек [194], наследственной диффузной лейкоэнцефалопатией [193, 256] и бронхиальной астмой [110].

Таким образом, анализ литературных источников свидетельствует о необходимости и целесообразности углубленного изучения иммуногенетических факторов и связанных с ними молекулярных механизмов регуляции функциональной активности эндометрия в целях повышения результатов восстановления фертильности в программах ЭКО.

# ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Материалы исследования

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр» было обследовано 120 пациенток репродуктивного возраста с трубно-перитонеальной формой бесплодия, обратившихся для проведения программы ЭКО.

***Критерии включения в исследование.***

- Возраст женщин 18–39 лет.
- Трубно-перитонеальный фактор бесплодия.
- Регулярный менструальный цикл.
- Нормальный овариальный резерв (по данным гормонального исследования и УЗИ органов малого таза).
- Наличие в анамнезе не более 3 неудачных попыток ЭКО.
- Отсутствие патологии эндометрия, по данным УЗИ.
- Перенос только эмбрионов хорошего качества.
- Отсутствие противопоказаний к проведению ЭКО.
- Фертильная сперма супруга/партнера.
- Нормальный кариотип обоих супругов/партнеров.

***Критерии исключения из исследования.***

- Бесплодие, обусловленное отсутствием овуляции.
- Бесплодие, обусловленное иммунологическим фактором.
- Экстрагенитальная патология, при которой проведение базовой программы ЭКО противопоказано.
- Гинекологические заболевания: эндометриоз, миома матки.
- Острые воспалительные заболевания органов малого таза.

- Хронические заболевания в стадии обострения.
- Ожирение 2–3-й степени.
- Олигоастенотератозооспермия (нормативы ВОЗ, 2010 г.).
- Синдром поликистозных яичников и наружный генитальный эндометриоз 3-4-й степени.
- Гиперандрогенемия.
- Гипо- и гипергонадотропная недостаточность функции яичников.
- Аномалии развития женской половой системы.

В зависимости от исхода проведенного ЭКО ретроспективно были сформированы 2 группы:

- 40 женщин с беременностью, подтвержденной УЗИ (I группа);
- 80 женщин с не наступившей после ЭКО беременностью (II группа).

Всем женщинам были изложены цели научного исследования и необходимое обследование как в устной, так и в письменной форме. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, асептически взятая путем венепункции на 3–4-й день менструального цикла, предшествующего программе ЭКО. Обследование проводилось однократно.

## 2.2. Методы исследования

Предварительное обследование женщин проводилось в соответствии с приказом № 107н Министерства здравоохранения России от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Были использованы общеклинические и специальные методы исследования.

### 2.2.1. Общеклинические исследования

Были проведены общее и специальное гинекологическое обследование; ультразвуковое исследование органов малого таза (на 2-й день менструального цикла); гормональные исследования (2–3-й день менструального цикла): лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, пролактина, тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерона (17-ОН), кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), антимюллерова гормона (АМГ) и прогестерона (20-22-й день менструального цикла); кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с шейки матки; бактериальный посев на флору отделяемого влагалища, цервикального канала и уретры; исследование мазка на степень чистоты из влагалища; исследование на инфекции методом ПЦР в цервикальном мазке (хламидии, микоплазма, уреаплазма); УЗИ молочных желез или маммография (от 35 лет); УЗИ щитовидной железы; флюорография; анализ крови на антитела к ВПГ, ЦМВ, токсоплазме, краснухе (со стадией заболевания); анализ крови на антитела к ВИЧ, HBs антиген, антиHCV, реакцию Вассермана; клинический и биохимический анализ крови; гемостазиограмма; определение группы крови и резус-фактора; общий анализ мочи; электрокардиограмма; консультация терапевта, по показаниям врача-генетика и других специалистов; спермограмма мужа/партнера, консультация андролога.

***Обследование мужа/партнера пациентки:*** сбор анамнестических данных (возраст, национальность, наследственность, данные о перенесенных соматических, психических, воспалительных и инфекционных заболеваниях, наличие профессиональных и других вредностей), исследование качества спермы (дважды), анализ мазков на наличие хроническмх инфекций, консультация врача-андролога.

***Сбор анамнестических данных у женщин*** проводился с целью изучения аллергической предрасположенности, наследственности, данных о перенесенных соматических, инфекционных заболеваниях, операциях, травмах. Изучались особенности менструальной функции (возраст наступления менархе, регулярность и продолжительность цикла, характер менструаций, дисменорея), половой функции (возраст начала половой жизни, количество браков) и использование методов контрацепции. Также оценивалась репродуктивная функция (количество беременностей, способ их достижения, течение, исход, наличие осложнений). Особое внимание обращали на наличие в анамнезе гинекологических заболеваний, оперативных вмешательств на органах малого таза, объем операции, течение послеоперационного периода и данные гистологического исследования. Устанавливали причины и длительность бесплодия.

***При проведении общего осмотра женщин*** оценивались тип телосложения, рост, масса тела. Исследовалась степень нарушения жирового обмена по формуле: ИМТ = $М/Р^2$ , где ИМТ – индекс массы тела; М – масса тела, кг; Р – рост, м.

***При проведении гинекологического исследования*** оценивались тип полового оволосения, правильность развития наружных половых органов, состояние слизистой влагалища и шейки матки. При бимануальном исследовании определяли положение, размер, форму и консистенцию матки, ее подвижность, болезненность при пальпации, а также наличие образований в области придатков матки, степень выраженности спаечного процесса. Осмотр шейки матки проводился с использованием расширенной кольпоскопии. Взяты мазки-отпечатки на онкоцитологию.

***Этапы проведения программы ЭКО и ПЭ***

Со 2–3-го дня менструального цикла проводилась стимуляция суперовуляции препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (Гонал-Ф). Начальная их дозировка подбиралась индивидуально в

зависимости от возраста женщины и показателей овариального резерва. Когда лидирующий фолликул достигал диаметра 13–14 мм, подкожно вводился препарат-антагонист гонадотропин-рилизинг гормона (Цетротид (0,25 мг/сут)) ежедневно, включая день введения триггера овуляции. Для финального созревания ооцитов внутримышечно вводился препарат хорионического гонадотропина 5 000 МЕ за 35 часов до пункции яичников.

*Трансвагинальная пункция* проводилась в асептических условиях малой операционной под внутривенной анестезией и ультразвуковым контролем. Аспирировали фолликулярную жидкость под давлением (90–100 мм водн. ст.) в стерильные пробирки с 0,5 мл гепарина (2 500 ЕД/мл). Полученная фолликулярная жидкость немедленно передавалась эмбриологу для идентификации ооцитов, оплодотворения и культивирования эмбрионов.

*Оплодотворение in vitro:* преинкубацию, оплодотворение ооцитов с использованием стандартов ЭКО, культивирование эмбрионов проводили в специальных средах фирмы «Origio» (Дания). Качество эмбрионов оценивалось после ЭКО на основании совокупности морфологических характеристик в соответствии с установленными критериями.

*Перенос эмбрионов* проводился врачом акушером-гинекологом на 5-е сутки культивирования с помощью мягкого катетера «Wallace». Число переносимых эмбрионов определялось индивидуально (не более двух), оставшиеся эмбрионы отличного и хорошего качества криоконсервировались.

*В посттрансферный период* применяли препараты дидрогестерона со дня проведения трансвагинальной пункции яичников 20 мг/сут, а после переноса эмбрионов в полость матки – 40 мг/сут по общепринятой методике.

Диагностика беременности проводилась на основании определения в сыворотке крови концентрации β-субъединицы хорионического гонадотропина через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки. Тест считали положительным при ее уровне более 30 МЕ/л (биохимическая

беременность). Через 21 день после переноса эмбрионов проводилась ультразвуковая диагностика клинической беременности с целью определения количества плодных яиц в полости матки. На 31-й день осуществляли УЗ-сканирование для выявления сердцебиения плода.

### 2.2.2. Исследование гормонального статуса

Исследование гормонального статуса проводили радиоиммунным и иммуноферментным методами с применением стандартных наборов.

Таблица 2.1

**Нормативные показатели гормонов в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста**

| Показатель | Нормативы |
|---|---|
| ЛГ | 1,1–8,7 мМЕ/мл |
| ФСГ | 1,8–11,3 мМЕ/мл |
| Эстрадиол | 30–120 пг/мл |
| Пролактин | 67–726 мЕд/мл |
| Тестостерон | 0,5–4,3 нмоль/л |
| ДГЭА-С | 35–430 мкг/дл |
| 17-ОН | 0,2–8,7 нмоль/л |
| Кортизол | 200–700 нмоль/л |
| ТТГ | 0,23–3,4 мкМЕ/мл |
| Т3 | 1,0–2,8 нмоль/л |
| Т4 | 10–25 пмоль/л |
| АМГ | 2,1–7,3 нг/мл |
| Прогестерон | 7,0–56,6 нмоль/л |

В раннюю фолликулярную фазу – на 2-3-й день менструального цикла определяли концентрацию в крови ЛГ, ФСГ, эстрадиола, пролактина, тестостерона, ДГЭА-С, 17-ОН, кортизола и АМГ. Во вторую фазу менструального цикла (20–22-й день) определяли концентрацию в крови прогестерона (табл. 2.1)

### 2.2.3. Ультразвуковое исследование органов малого таза

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате Siemens (Германия) с использованием трансвагинального датчика 7,5 МГц. Первоначально проводилось трансабдоминальное ультразвуковое исследование (с наполненным мочевым пузырем), в ходе которого исключались объемные образования органов малого таза. Далее проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование (при опорожненном мочевом пузыре). Обращали внимание на биометрические показатели матки (положение, размеры), состояние миометрия (структура, наличие узлов, их размеры и структура), эндометрия (структура, толщина, диагностика патологических состояний – синехии, внутриматочные перегородки, хронический эндометрит, гиперплазия), яичников (размеры, структура, количество и размеры антральных фолликулов) и наличие объемных образований в малом тазу.

Исследование проводилось перед началом стимуляции суперовуляции (2–3-й день менструального цикла), в ходе ультразвукового мониторинга в цикле ЭКО и для диагностики предполагаемой беременности.

### 2.2.4. Иммуноферментные исследования

Методом ИФА в сыворотке крови определяли содержание M-CSF с использованием коммерческих тест-систем «RnDSystems» (США) и уровень

IL-1α, IL-1β, IL-1Ra с использованием коммерческих тест-систем ООО «Цитокин» (Россия) согласно инструкциям производителей. Для исследования сывороточной концентрации цитокинов проводили забор венозной крови, асептически взятой путем венепункции из локтевой вены утром натощак в объеме 10 мл в пробирки с активатором свертывания. В последующем кровь центрифугировали 15 минут при 200 g, отбирали надосадочную жидкость в чистые сухие пробирки типа «Eppendorf» и замораживали при температуре – 30 °С. Хранили при температуре -40–60 °С в холодильнике до 6 месяцев.

### 2.2.5. Молекулярно-генетические исследования

Нами были изучены частоты полиморфных маркеров rs386693509 (CA/TC) гена CSF1R, rs3216780 (del/G) гена CSF1R, rs1800587 (C/T) гена IL-1α, rs2234663 (2/4) гена IL-1Ra. Забор образцов жидкой крови осуществлялся из локтевой вены в пробирки типа «Vacutainer» с ЭДТА в объеме 2–3 мл. Образцы крови хранились до проведения исследования при температуре -20 °С. 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). Образцы выделенной ДНК исследовали методом ПЦР по полиморфным маркерам генов CSF1R, IL-1α и IL-1Ra.

**Амплификация исследуемых участков ДНК**

Использованные пары праймеров представлены в таблице 2.2. Для полиморфного минисателлитного маркера IL1RN-VNTR была использована стандартная пара праймеров из работы J. K. Tarlow с соавторами [283]. Для локусов CSF1R_64032 и IL1a-889 были использованы оригинальные пары праймеров. Для подбора праймеров использовали Primer-BLAST [290] и

референтные нуклеотидные последовательности NG_012303.1 и NG_008850.1 из Базы данных NCBI: Nucleotide database (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/).

Таблица 2.2

**Праймеры, использованные для энзиматической амплификации исследуемых локусов**

| № | Локус | Наименование праймера: прямого (F) / обратного (R) | Структура праймера |
|---|---|---|---|
| 1 | IL1RN-VNTR | IL1RN-VNTR-F | 5’-CTCAGCAACACTCCTAT-3’ |
| | | IL1RN-VNTR-R | 5’-TCCTGGTCTGCAGGTAA-3’ |
| 2 | CSF1R_64032 | CSF1R_64032-F | 5’-AAGAGGACAGGAGAGAGCGG-3’ |
| | | CSF1R_64032-R | 5’-TTGCAGGTACTCATGTGGCA-3’ |
| 3 | IL1a-889 | IL1a-889-F | 5’-GGTCACATACCAAACCAGGGA-3’ |
| | | IL1a-889-R | 5’-ACTCCAACTGGGAACCCAAAA-3’ |

Энзиматическую амплификацию проводили при помощи термоциклеров Терцик (ДНК-технология) и T1 (Biometra) при 30–35 циклах реакции, внося в реакционную смесь от 10 до 100 нг стартовой ДНК.

Для всех исследованных локусов продукты амплификации анализировали методом электрофореза в 1,5–2 % агарозных гелях. Для исследуемых образцов генотипы по маркеру IL1RN-VNTR определяли согласно инструкции производителя наборов «ТАПОТИЛИ».

Для локусов CSF1R_64032 и IL1a-889 с целью последующего секвенирования продукты амплификации очищали от избытка дезоксинуклеотидтрифосфатов и праймеров на микроколонках QIAquick Spin Columns (Qiagen).

**Секвенирование исследуемых локусов**

Секвенирование амплифицированных участков локусов CSF1R_64032, IL1a-889 проводили в раздельных реакциях с помощью набора для секвенирования DNA Sequencing Kit, BigDye Terminator Cycle Sequencing

Ready Reaction версии 3.1 (Applied Biosystems) с использованием флуоресцентно меченных дидезоксинуклеотидтрифосфатов и с одним из праймеров с помощью термоциклера GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems). Продукты амплификации очищали с помощью набора BigDye *XTerminator* Purification Kit (Applied Biosystems). Идентификацию ампликонов осуществляли с помощью секвенатора 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems).

На завершающем этапе анализа нуклеотидных последовательностей для исследуемых образцов использовали компьютерные программы Chromas Lite (версия 2.1.1, Technelysium Pty Ltd), Sequence Scanner (версия 1.0, Applied Biosystems), PeakTrace Online (Nucleics), Vector NTI Advance 10 (Invitrogen). В качестве референтных нуклеотидных последовательностей использовали NG_012303.1 (для локуса CSF1R_64032) и NG_008850.1 (для локуса IL1a-889).

Обозначения всех полиморфных позиций, установленных для исследованных образцов, проводили согласно Базе данных NCBI: dbSNP (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/).

***Полиморфные маркеры гена CSF1R***

В гене CSF1R методом ПЦР с последующим секвенированием по Сенгеру исследовали полиморфные маркеры rs3216780 и динуклеотидный полиморфизм rs386693509 (в UTR-3 области гена). Амплификацию двух фрагментов гена CSF1R, содержащих целевые полиморфные локусы, проводили с использованием подобранных в рамках настоящего исследования праймеров в двух раздельных реакциях. Для подбора праймеров использовали интернет-ресурс Primer-BLAST (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast) и референтную нуклеотидную последовательность NG_012303.1 из Базы данных NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NG_012303.1).Размер амплифицируемых фрагментов составлял около 1000 п.н. в обоих случаях. 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 сиквенса BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и соответствующего программного обеспечения к прибору согласно инструкции производителя (Applied Biosystems, США).

***Полиморфный маркер гена IL-1α***

В гене IL-1α методом ПЦР с последующим секвенированием по Сенгеру исследовали полиморфный маркеры rs1800587 (UTR-5 области гена). Амплификацию фрагмента гена IL-1α, содержащего полиморфный локус, проводили с использованием подобранных в рамках настоящего исследования праймеров в двух раздельных реакциях. Для подбора праймеров использовали интернет-ресурс Primer-BLAST (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast) и референтную нуклеотидную последовательность NM_000575.4 из Базы данных NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_000575.4). Размер амплифицируемого фрагмента составлял около 100 п.н. 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 секвенирования BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и соответствующего программного обеспечения к прибору согласно инструкции производителя (Applied Biosystems, США).

***Полиморфный маркер гена IL-1RA***

Амплификацию полиморфного участка гена rest2234663(2/4) гена IL-1Ra проводили с использованием соответствующих праймеров. После 35

циклов ПЦР аллели этого полиморфного локуса определяли методом электрофореза в 2 % агарозных гелях, которые окрашивали бромистым этидием.

### 2.2.6. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0 (США). Для оценки нормальности распределения количественных данных применялись графические (частотная гистограмма) и расчётные (критерий Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка) методы.

В качестве меры центральной тенденции количественных признаков была выбрана медиана (Me), а для интервальной оценки – 25 и 75 квартиль, поскольку в большинстве случаев распределение данных было отличным от нормального. Результаты представлены в виде $Me(Q_{0,25} – Q_{0,75})$. Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей. Распределение частот генотипов всех исследованных полиморфных маркеров соответствовало уравнению Харди – Вайнберга.

Для анализа межгрупповых различий количественных признаков использовалась описательная статистика с использованием t-критерия Стьюдента и рангового U-критерия Манна – Уитни. Для выявления различий частот значений качественных показателей между группами и оценки их статистической значимости применялся критерий $\chi^2$, при небольшом количестве наблюдений рассчитывался точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями проводился линейный корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (r) и его значимости по критерию t. Для оценки ассоциаций генотипов с наступлением беременности использовались критерий $\chi^2$ Пирсона и отношение шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (CI). Значимость

выявленных различий и взаимосвязей во всех видах анализа была принята при уровне $p < 0,05$.

# ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## 3.1. Анализ клинико-анамнестических данных и данных гормонального статуса пациенток

Всего в исследовании принимали участие 120 женщин, проходящих лечение по поводу трубно-перитонеального бесплодия на базе «Мордовского республиканского клинического перинатального центра».

Критерии включения в группу I (основна группа, n=40): возраст 25–39 лет; трубно-перитонеальное бесплодие; программа ЭКО; короткий протокол стимуляции суперовуляции; наступление беременности после настоящей программы ЭКО (визуализация плодного яйца при ультразвуковом исследовании через 3 недели после переноса эмбрионов), подписание информированного согласия.

Критерии включения в группу II (группа сравнения, n=80): возраст 25–39 лет; трубно-перитонеальное бесплодие; программа ЭКО; отсутствие беременности после настоящей программы ЭКО, подписание информированного согласия.

Все обследованные женщины были репродуктивного возраста, который в среднем составил 32,8±4,1 года. Следует отметить, что 62,5 % женщин были раннего репродуктивного возраста (от 25 до 35 лет). Возрастная характеристика пациенток представлена в таблице 3.1. Статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (p=0,379).

Таблица 3.1.

**Распределение женщин, включенных в исследование, по возрасту**

| Возраст | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | Всего (n=120) |
|---|---|---|---|
| 25–30 лет, n (%) | 9 (22,5) | 17 (21,2) | 26 (21,7) |
| 31–35 лет, n (%) | 13 (32,5) | 36 (45) | 49 (40,8) |
| 36–39 лет, n (%) | 18 (45) | 27 (33,8) | 45 (37,5) |
| Средний возраст, годы (M±m) | 33,4±3,8 | 32,6±4,3 | 32,8±4,1 |

При оценке характера менструальной функции выявлено, что все обследованные женщины имели регулярный менструальный цикл без значительных отклонений от нормы. У 75,8% женщин выявлено своевременное начало менструальной функции в возрасте от 12 до 14 лет. Раннее становление менструации выявлено у 5 % женщин, позднее – у 19,2 %. Продолжительность менструального цикла варьировала от 21 до 35 дней, в среднем составила 28,7±1,5 дня. Длительность менструальных выделений колебалась от 3 до 7 дней, в среднем 5,1±0,9 дня. Статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (p=0,169) (табл.3.2).

Таблица 3.2

**Характеристика менструальной функции обследованных женщин**

| Признак | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | Всего (n=120) |
|---|---|---|---|
| Регулярный ритм менструации, n (%) | 40 (100) | 80 (100) | 120 (100) |
| Средний возраст menarche, годы (M±m) | 13,3±1,5 | 13,3±1,7 | 13,3±1,6 |
| Продолжительность менструального цикла | | | |
| До 25 дней, n (%) | 3 (7,5) | 5 (6,25) | 8 (6,7) |
| 26–29 дней, n (%) | 25 (62,5) | 53 (66,25) | 78 (65) |
| 30–35 дней, n (%) | 12 (30) | 22 (27,5) | 34 (28,3) |
| Средняя продолжительность, дней (M±m) | 28,6±1,9 | 28,8±1,7 | 28,7±1,5 |
| Длительность менструации | | | |
| 3–5 дней, n (%) | 30 (75) | 58 (72,5) | 88 (73,3) |
| Более 5 дней, n (%) | 10 (25) | 22 (27,5) | 32 (26,4) |
| Средняя длительность менструации, дни (M±m) | 5,0±0,9 | 5,1±0,7 | 5,1±0,9 |
| Интенсивность менструации | | | |
| Скудные, n (%) | 4 (10) | 9 (11,25) | 12 (10) |
| Умеренные, n (%) | 30 (75) | 58 (72,5) | 88 (73,3) |
| Обильные, n (%) | 6 (15) | 13 (16,25) | 20 (16,7) |
| Болезненные, n (%) | 13 (32,5) | 24 (30) | 37 (30,8) |
| Безболезненные,n (%) | 27 (67,5) | 56 (70) | 83 (69,2) |

Из анамнеза заболевания было выявлено, что продолжительность бесплодия у исследованных женщин варьировала от 1 года до 17 лет, в среднем составив 5,3±3,5 года, при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (p=0,213) (табл. 3.3).

Таблица 3.3

**Распределение обследованных женщин по длительности бесплодия**

| Длительность бесплодия | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | Всего (n=120) |
|---|---|---|---|
| До 2 лет, n (%) | 3 (7,5) | 7 (8,75) | 10 (8,3) |
| От 2 до 5 лет, n (%) | 16 (40) | 29 (36,25) | 45 (37,5) |
| Более 5 лет, n (%) | 21 (52,5) | 44 (55) | 65 (54,2) |
| Средняя длительность бесплодия, годы (M±m) | 5,6±3,3 | 5,1±3,6 | 5,3±3,5 |

При анализе репродуктивной функции было выявлено незначительное преобладание частоты встречаемости вторичного бесплодия (59,2 %) над первичным (40,8 %). Первичное бесплодие было выявлено у 42,5 % женщин в основной группе и у 40 % в группе сравнения. Вторичное бесплодие диагностировано у 57,5 % пациенток в основной группе и у 60,0 % в группе сравнения (рис. 1).

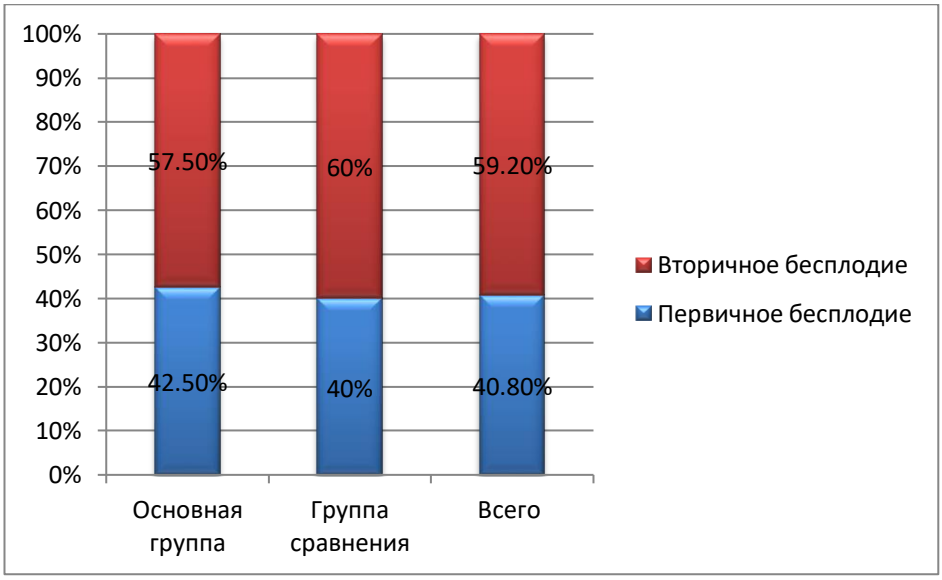


**Рисунок 1. Распределение пациенток по типу бесплодия**

Данные о репродуктивной функции в исследуемых группах представлены в таблице 3.4. У женщин с вторичной формой бесплодия (n=71) наиболее частыми исходами беременности были: внематочные беременности – у 32 (45,1 %) женщин и искусственные аборты – у 29 (40,8 %) женщин. Родами заканчивалась беременность у каждой третьей женщины (33,8 %). У 14 женщин (19,7 %) беременность заканчивалась самопроизвольными абортами на ранних сроках. Значимых различий в структуре исходов предыдущих беременностей в исследуемых группах выявлено не было (p=0,527).

Таблица 3.4

**Характеристика репродуктивной функции обследованных женщин с вторичным бесплодием**

| Параметр | Основная группа (n=23) | Группа сравнения (n=48) | Всего (n=71) |
|---|---|---|---|
| Роды, n (%) | 9 (39,1) | 15 (31,25) | 24 (33,8) |
| Эктопическая беременность, n (%) | 11 (47,8) | 21 (43,75) | 32 (45,1) |
| Медицинский аборт, n (%) | 9 (39,1) | 20 (41,7) | 29 (40,8) |
| Самопроизвольный выкидыш на ранних сроках, n (%) | 5 (21,7) | 9 (18,75) | 14 (19,7) |

Как видно из данных, приведенных в таблице 3.5 в структуре перенесенных гинекологических заболеваний у обследованных женщин преобладали хроническое воспаление матки и/или придатков (80,8%). Инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе обнаружены у каждой пятой женщины (19,2 %), при этом встречались уреаплазмоз (у 18 женщин), хламидийная инфекция (у 9), микоплазмоз (у 2) и сифилис (у 1). У обследованных пациенток в 23,3% случаев трубно-перитонеальный фактор бесплодия сопровождался спаечным процессом в малом тазу.

Существенных различий в частоте и структуре ранее перенесенных гинекологических заболеваний в исследуемых группах выявлено не было (p=0,305).

Таблица 3.5

**Структура гинекологических заболеваний обследованных женщин**

| Гинекологическая патология | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | Всего (n=120) |
|---|---|---|---|
| Хроническое воспаление придатков и/или матки, n (%) | 31 (77,5) | 66 (82,5) | 97 (80,8) |
| Неопухолевые заболевания шейки матки, n (%) | 13 (32,5) | 29 (36,25) | 42 (35) |
| Инфекции, передаваемые половым путем, n (%) | 9 (22,5) | 14 (17,5) | 23 (19,2) |
| Спаечный процесс в малом тазу I–IIстепени, n (%) | 9 (22,5) | 19 (23,75) | 28 (23,3) |
| Миома матки малых размеров, n (%) | 6 (15) | 6 (7,5) | 12 (10) |

Данные о перенесенных оперативных вмешательствах на органах малого таза в исследуемых группах представлены в таблице 3.6. Каждой четвертой женщине (25 %) была проведена тубэктомия, с одной стороны – у 14,2 % пациенток, с двух сторон – у 10,8 %. Сальпингостоматопластика была проведена у 8,3 % обследуемых женщин, диагностическая лапароскопия – у 5 %, консервативная миомэкотомия была в анамнезе у 4,2 % женщин.

Таблица 3.6

**Характеристика перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза в исследуемых группах**

| Оперативные вмешательства | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | Всего (n=120) |
|---|---|---|---|
| Гистероскопия + раздельное диагностическое выскабливание, n (%) | 21 (52,5) | 47 (58,75) | 68 (56,7) |
| Односторонняя тубэктомия, n (%) | 4 (10) | 13 (16,25) | 17 (14,2) |
| Двухсторонняя тубэктомия, n (%) | 3 (7,5) | 10 (12,5) | 13 (10,8) |
| Пластические операции на маточных трубах, n (%) | 3 (7,5) | 7 (8,75) | 10 (8,3) |
| Консервативная миомэктомия, n (%) | 2 (5) | 3 (3,75) | 5 (4,2) |
| Диагностическая лапароскопия, n (%) | 2 (5) | 4 (5) | 6 (5) |

Следует отметить высокую частоту гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания, которые имеются в анамнезе у 56,7 % женщин. Значимых различий в частоте и структуре перенесенных оперативных вмешательствв исследуемых группах выявлено не было (p=0,267).

У 46 (38,3 %) обследованных женщин настоящая попытка ЭКО была первая, у 57 (47,5 %) женщин – вторая, у 11 (9,2 %) – третья и у 6 (5%) – четвертая и более.

Данные по количеству циклов ЭКО в анамнезе в исследуемых группах представлены на рисунке 2.

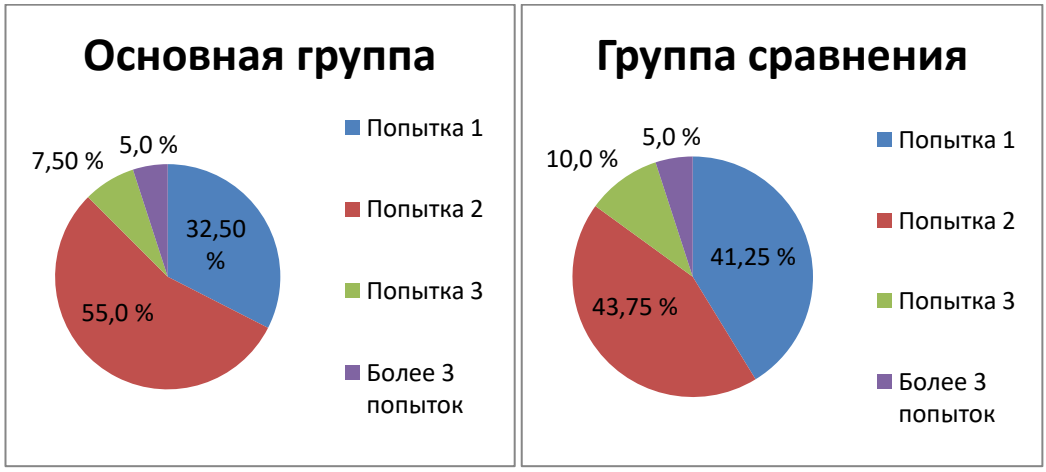


**Рисунок 2. Распределение пациенток по количеству циклов ЭКО в анамнезе.**

При анализе сопутствующей соматической патологии выявлено, что у обследованных женщин преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем (таблица 3.7). На момент включения женщин в исследование хронические соматические заболевания были в состоянии медикаментозной ремиссии.

В результате общего осмотра у всех пациенток выявлен женский тип телосложения, правильное развитие вторичных половых признаков. Среднее значение индекса массы тела составило 22,3±2,1. Избыточная масса диагностирована у 5 % женщин, ожирение I степени – у 6,7 %.

Таблица 3.7

**Структура экстрагенитальной патологии обследованных женщин**

| Экстрагенитальная патология | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | Всего (n=120) |
|---|---|---|---|
| Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, хронический гастрит, хронический панкреатит), n (%) | 12 (30) | 30 (37,5) | 42 (35) |
| Сердечно-сосудистые заболевания (вегетососудистая дистония по гипотоническому или гипертоническому типу), n (%) | 12 (30) | 16 (20) | 28 (23,3) |
| Заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь), n (%) | 11 (27,5) | 14 (17,5) | 25 (20,8) |
| Заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит), n (%) | 8 (20) | 11 (13,75) | 19 (15,8) |
| Заболевания дыхательной системы (хронический тонзиллит, хронический бронхит), n (%) | 1 (2,5) | 3 (3,75) | 4 (3,3) |

Анализ гормонального статуса пациенток в менструальном цикле, предшествующем процедуре ЭКО, не показал отклонений от нормальных значений, однако в содержании гипофизарного гормона – пролактина и яичникового гормона – прогестерона были выявлены достоверные различия между группами (табл. 3.8). У женщин из группы с наступившей беременностью содержание пролактина было достоверно ниже, а прогестерона достоверно выше, чем у женщин из группы сравнения (p=0,000 070 и 0,000 013 соответственно).

Таблица 3.8

**Содержание гипофизарных и яичниковых гормонов у обследованных женщин**

| Показатель | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | Достоверность |
|---|---|---|---|
| ЛГ, мМЕ/мл | 5,4±1,6 | 4,8±1,9 | p=0,119 380 |
| ФСГ, мМЕ/мл | 7,8±1,6 | 8,4±2,6 | p=0,198 671 |
| Эстрадиол, пг/мл | 40,3±16,2 | 38,1±15,2 | p=0,460 816 |
| Пролактин, мЕд/мл | 297,7±99,6 | 348,8±114,5 | p=0,000 070 |
| Тестостерон, нмоль/л | 2,0±0,9 | 1,7±0,8 | p=0,074 691 |
| ДГЭА-С, мкг/дл | 1,8±0,2 | 2,0±1,0 | p=0,168 619 |
| Кортизол, нмоль/л | 428,5±87,7 | 452,6±110,9 | p=0,233 470 |
| 17-ОН, нмоль/л | 3,6±15,8 | 2,5±0,9 | p=0,524 968 |
| АМГ, нг/мл | 2,4±0,8 | 2,6±1,0 | p=0,387 817 |
| Прогестерон, нмоль/л | 64,4±25,9 | 40,1±28,4 | p=0,000 013 |

При проведении анализа толщины эндометрия на 2-й день менструального цикла, предшествовавшего протоколу ЭКО, выявлено, что у женщин из основной группы этот показатель составил 3,8±1,3 мм и был достоверно ниже, чем у женщин из группы сравнения – 4,5±1,8 мм (p=0,024 121). Количество ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции в протоколе ЭКО у женщин с неблагоприятным исходом, составило 11,0±4,8 и было достоверно выше, чем в группе с благоприятным исходом процедуры – 8,4±3,6 (p=0,002 342).

Таким образом, пациентки из основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, данным акушерско-гинекологического анамнеза, частоте сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, содержанию гормонов: ФСГ, ЛГ, кортизола, эстрадиола, тестостерона, АМГ, ДГЭАС, 17-ОН и различались по содержанию пролактина, прогестерона, толщине эндометрия на 2-й день менструального цикла и количеству ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции.

## 3.2. Содержание IL-1α в сыворотке крови и носительство полиморфных вариантов его гена rs1800587 у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия

### 3.2.1. Содержание IL-1α в сыворотке крови у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия

Сывороточная концентрация IL-1α у обследованных женщин составила 11,4 (4,25–28,6) пг/мл. Для углубленного изучения дозозависимых эффектов IL-1α в ходе работы был проведен интерквартильный анализ распределения сывороточных концентраций IL-1α у женщин с ТПБ, выделены квартили $Me(Q_{0,25}–Q_{0,75})$: I квартиль (n=30) – 0,2–4,2 пг/мл, II квартиль (n=30) – 4,3–11,4 пг/мл, III квартиль (n=30) – 11,5–28,6 пг/мл, IV квартиль (n=30) – 28,7–85,1 пг/мл. При изучении распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости от квартиля IL-1α не было выявлено различий по возрасту, виду бесплодия, исходам предыдущих беременностей и индексу массы тела (табл. 3.9).

Таблица 3.9

**Интерквартильный анализ распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости от сывороточной концентрации IL-1α у обследованных женщин**

| Показатель | I квартиль 0,2–4,2 пг/мл (n=30) | II квартиль 4,3–11,4 пг/мл (n=30) | III квартиль 11,5–28,6 пг/мл (n=30) | IV квартиль 28,7–85,1 пг/мл (n=30) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Возраст, $Me(Q_{0,25}–Q_{0,75})$ | 32,8(27–35) | 33,3 (30–37) | 33,1 (31–38) | 33,5 (31–36) |
| | $p_{1–2}$=0,053221,$p_{1–3}$=0,132130, $p_{1–4}$=0,065116,$p_{2–3}$=0,681031, $p_{2–4}$=0,769233,$p_{3–4}$=0,871850 | | | |
| Вид бесплодия: | | | | |
| первичное, n (%) | 13 (43,3) | 14 (46,7) | 11 (36,7) | 11 (36,7) |
| вторичное, n (%) | 17 (56,7) | 16 (53,3) | 19 (63,3) | 19 (63,3) |

Окончание табл. 3.9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| | cc=3, $\chi^2$ =0.931, p=0,497 | | | |
| Исходы беременностей: | | | | |
| ВМБ, n (%) | 14 (46,7) | 19 (63,3) | 14 (46,7) | 17 (56,7) |
| мед.аборт, n (%) | 7 (23,3) | 7 (23,3) | 8 (26,7) | 8 (26,7) |
| роды, n (%) | 5 (16,7) | 9 (30) | 6 (20) | 6 (20) |
| самопроизвольный выкидыш, n (%) | 3 (10) | 4 (13,3) | 6 (20) | 10 (33,3) |
| | cc= 9; $\chi^2$ =15.215, p=0,119 | | | |
| ИМТ | | | | |
| норма, n (%) | 27 (90) | 27 (90) | 28 (93,3) | 25 (83,3) |
| избыточная масса, n (%) | 2 (6,7) | 2 (6,7) | - | 2 (6,7) |
| ожирение I ст., n (%) | 1 (3,3) | 1 (3,3) | 2 (6,7) | 3 (10) |
| | cc=6, $\chi^2$= 2.900, p= 0,247 | | | |

В исследовании был проведен корреляционный анализ между показателями гормонального статуса и IL-1α (табл.3.10). Выявлена положительная взаимосвязь очень слабой силы между IL-1α и ЛГ, 17-ОН.

В группе женщин с наступившей беременностью после проведенной процедуры ЭКО выявлена положительная корреляционная взаимосвязь слабой силы между содержанием IL-1α и пролактином, прогестероном, 17-ОН и ДГЭАС, также средней силы – с ЛГ. У женщин с неэффективной процедурой ЭКО выявлена отрицательная взаимосвязь очень слабой силы с АМГ и положительная взаимосвязь средней силы с 17-ОН.

Таблица 3.10

**Оценка взаимосвязи IL-1α с гипоталамо-гипофизарными и яичниковыми гормонами в сыворотке крови женщин с ТПБ**

| Гормон | Женщины с ТПБ (n=120) | | Основная группа (n=40) | | Группа сравнения (n=80) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p | r | p |
| ФСГ | 0,013 968 | 0,879 648 | 0,242 992 | 0,130 832 | -0,047 147 | 0,677 933 |
| ЛГ | 0,244 959 | 0,007 007 | 0,638 705 | 0,000 009 | 0,006 288 | 0,955 856 |
| Пролактин | 0,080 886 | 0,379 818 | 0,449 430 | 0,003 622 | 0,081 347 | 0,473 173 |
| Кортизол | -0,148 827 | 0,104 739 | -0,108 540 | 0,504 983 | -0,121 521 | 0,282 913 |
| Эстрадиол | 0,045 815 | 0,619 270 | 0,230 697 | 0,152 089 | -0,015 798 | 0,889 379 |
| ДГЭАС | 0,041 728 | 0,650 891 | 0,407 026 | 0,009 145 | -0,074 157 | 0,513 277 |
| 17-ОН | 0,229 768 | 0,011 586 | 0,474 830 | 0,001 962 | 0,529 672 | 0,000 000 |
| АМГ | -0,060 716 | 0,510 052 | 0,290 438 | 0,069 055 | -0,238 460 | 0,033 162 |
| Прогестерон | 0,090 582 | 0,325 156 | 0,445 514 | 0,003 965 | -0,170 226 | 0,131 138 |
| Тестостерон | 0,124 671 | 0,174 873 | -0,086 998 | 0,593 488 | 0,192 932 | 0,086 414 |

При проведении корреляционного анализа между сывороточной концентрацией IL-1α и толщиной эндометрия на 2-й день менструального цикла, а также количеством ооцитов, полученных при пункции яичников (TVP), у всех женщин с ТПБ взаимосвязи выявлено не было (табл.3.11). Однако была отмечена положительная корреляционная взаимосвязь средней силы между IL-1α и количеством ооцитов, полученных при TVP у женщин с эффективной процедурой ЭКО.

Таблица 3.11

**Оценка связи концентрации IL-1α в сыворотке крови с толщиной эндометрия и количеством ооцитов, полученных при пункции яичников, у женщин с ТПБ**

| Показатель | | Женщины с ТПБ (n=120) | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) |
|---|---|---|---|---|
| Толщина эндометрия на 2-й день менструального цикла | r | -0,070 254 | -0,229 511 | -0,098 786 |
| | p | 0,445 771 | 0,154 266 | 0,383 321 |
| Количество ооцитов, полученных при TVP | r | 0,018 860 | 0,540 211 | 0,026 801 |
| | p | 0,838 001 | 0,000 321 | 0,813 448 |

Для оценки участия IL-1α в процессе наступления беременности в программе ЭКО, был проведен анализ содержания IL-1α в зависимости от эффективности процедуры. У женщин с эффективной процедурой ЭКО уровень IL-1α составил 26,6 (3,9–40,2) пг/мл и был достоверно выше, чем у женщин с неэффективной процедурой – 17,4 (4,2–18,0) пг/мл (p = 0,038 178).

Также был проведен интерквартильный анализ распределения случаев наступления беременности в результате настоящей программы ЭКО (табл. 3.12). Было установлено, что наибольший процент женщин (42,5 %) с эффективной процедурой ЭКО относились к IV квартилю IL-1α. В этом же квартиле был наименьший процент случаев неэффективной процедуры ЭКО – 16,2 %. Для определения значимости соответствующих концентраций IL-1α в прогнозировании эффективности программы ЭКО был проведен расчет OR (см. табл.3. 12). Полученные результаты позволяют говорить, что женщины с уровнем IL-1α от 28,7 до 85,1 пг/мл имеют шанс забеременеть в программе ЭКО в 3,8 раза выше, чем женщины с другими уровнями IL-1α.

Таблица 3.12

**Исход процедуры ЭКО в зависимости от сывороточных концентраций IL-1α**

| Квартили | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | $\chi^2$ | p | OR | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | знач. | 95% CI |
| I | 11 чел. (27,5 %) | 19 чел. (23,8 %) | 12,6 | 0,003 5 | 1,218 | 0,51–2,890 |
| II | 5 чел. (12,5 %) | 25 чел. (31,3 %) | | | 0,314 | 0,11–0,898 |
| III | 7 чел. (17,5 %) | 23 чел. (28,8 %) | | | 0,526 | 0,204–1,357 |
| IV | 17 чел. (42,5 %) | 13 чел. (16,3 %) | | | 3,809 | 1,606–9,035 |

При оценке взаимосвязи между изучаемыми цитокинами была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь слабой силы между IL-1α и IL-1β у женщин с неблагоприятным исходом процедуры (табл. 3.13).

Таблица 3.13

**Оценка взаимосвязи IL-1α с изучаемыми цитокинами в сыворотке крови обследованных женщин**

| Цитокин | Женщины с ТПБ (n=120) | | Основная группа (n=40) | | Группа сравнения (n=80) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p | r | p |
| IL-1β | -0,303 039 | 0,000 767 | -0,246 865 | 0,124 616 | -0,363 991 | 0,000 903 |
| IL-1RA | 0,031 183 | 0,735 287 | -0,008 121 | 0,960 333 | 0,059 302 | 0,601 303 |
| M-CSF | 0,145 784 | 0,112 114 | 0,133 859 | 0,410 242 | 0,206 239 | 0,066 444 |

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что медиана концентрации IL-1α у всех обследованных женщин с трубно-перитонеальным бесплодием составила 11,4 (4,25–28,6) пг/мл, у женщин основной группы она была достоверно выше, чем у пациенток из группы сравнения (p=0,038 178). Наибольшая доля пациенток (42,5 %) с

наступившей беременностью после проведенного ЭКО имела концентрацию IL-1α от 28,7 до 85,1 пг/мл. У женщин с этим диапазоном концентрации IL-1α шанс забеременеть в программе ЭКО в 3,8 раза выше, чем у женщин с другими его уровнями. При неблагоприятном исходе процедуры выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь слабой силы между IL-1α и IL-1β. В случае эффективной процедуры ЭКО выявлена слабая взаимосвязь между IL-1α и пролактином, прогестероном, 17-ОН, ДГЭАС и средней силы – с ЛГ, а также количеством ооцитов, полученных при TVP. У женщин с неэффективной программой ЭКО обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь средней силы между IL-1α и 17-ОН, а также очень слабой силы – с АМГ.

### 3.2.2. Полиморфный маркер rs1800587 5`UTR области гена IL-1α у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия

В ходе определения частоты аллелей полиморфного маркера гена IL-1α было установлено, что 57,5 % женщин являлись носителями аллеля С, а 42,5 % – аллеля Т. Анализируя распределение генотипов изучаемого полиморфизма, мы выявили, что наибольший процент обследованных женщин были носителями генотипов С/С – 40 % (48 чел.) и С/Т – 35 % (42 чел.), женщин–носителей гомозиготного варианта Т/Т было наименьшее количество – 5 % (3 чел.), однако достоверных отличий выявлено не было.

При изучении распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости от носительства генотипа rs1800587 5`UTR области гена IL-1α не было выявлено различий по возрасту, виду бесплодия, исходам предыдущих беременностей и ИМТ (табл.3.14).

Таблица 3.14

**Анализ распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости от носительства генотипа rs1800587 5`UTR области гена IL-1α**

| Показатель | Генотип T/T (n=30) | Генотип C/T (n=42) | Генотип C/C (n=48) |
|---|---|---|---|
| Возраст, годы Me($Q_{0,25}$–$Q_{0,75}$) | 32,5 (30–36) | 33,0 (30–37) | 33,1 (30–36) |
| | $p_{1–2}$=0,902 412, $p_{1–3}$=0,756 256, $p_{1–4}$=0,851 242 | | |
| Вид бесплодия: первичное, n (%) вторичное, n (%) | 11 (36,7) 19 (63,3) | 20 (47,6) 22 (52,4) | 18 (37,5) 30 (62,5) |
| | cc=2, $\chi^2$ =1,236 81, p=0,538 804 | | |
| Исходы беременностей: ВМБ, n (%) мед.аборт, n (%) роды, n (%) самопроизвольный выкидыш, n (%) | 7 (23,3) 8 (26,7) 7 (23,3) 7 (23,3) | 9 (21,4) 7 (16,7) 7 (16,7) 2 (4,8) | 13 (27,1) 12 (25) 6 (12,5) 7 (14,6) |
| | cc=4, $\chi^2$ =5,307 5, p=0,257 210 | | |
| ИМТ: норма, n (%) избыточная масса, n (%) ожирение I ст., n (%) | 25 (83,3) 2 (6,7) 3 (10) | 39 (92,9) 1 (2,4) 2 (4,7) | 42 (87,5) 3 (6,25) 3 (6,25) |
| | cc=4, $\chi^2$ =2,259 31, p=0,688 188 | | |

В ходе изучения прогностической роли полиморфного маркера rs1800587 5`UTR области гена IL-1α в плане эффективности программы ЭКО у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия оцениваемые показатели рассматривались в зависимости от исхода процедуры.

В результате анализа распределения частот аллелей полиморфного маркера rs1800587 было установлено, что в группе с наступившей беременностью наибольший процент женщин являлись носителями аллеля Т – 57,5 %, в то время как у женщин из группы сравнения доминировало носительство аллеля С – 65 % (табл.3.15). На основании расчета отношения

шансов установлено, что женщины – носители аллеля Т имеют шанс забеременеть в результате процедуры ЭКО в 2,5 раза выше, чем женщины – носители генотипа С.

Таблица 3.15

**Распределение частот аллелей и генотипов гена IL-1α в зависимости от исхода процедуры ЭКО у обследованных женщин**

| Аллели, генотипы | | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | $\chi^2$ | p | OR | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | знач. | 95% CI |
| Аллели | C | 0,425 | 0,650 | 11,05 | 0,000 9 | 0,40 | 0,23 – 0,69 |
| | T | 0,575 | 0,350 | | | 2,51 | 1,45 – 4,35 |
| Генотипы | C/C | 0,300 | 0,450 | 12,81 | 0,000 4 | 0,52 | 0,23 – 1,17 |
| | C/T | 0,250 | 0,400 | | | 0,50 | 0,21 – 1,16 |
| | T/T | 0,450 | 0,150 | | | 4,64 | 1,93 – 11,12 |

В ходе анализа распределения генотипов изучаемого полиморфизма выявлено, что наибольший процент женщин из основной группы были носителями генотипа Т/Т – 45 % (18 чел.), носительство генотипов С/Т и С/С встречалось реже – 25 % (10 чел.) и 30 % (12 чел.) соответственно. В группе женщин с ненаступившей беременностью отмечалось несколько иное соотношение встречаемости генотипов: Т/Т – 15 % (12 чел.), С/Т – 40 % (32 чел.), С/С – 45 % (36 чел.). Таким образом, генотип Т/Т выступает как условно прогностически благоприятный для наступления беременности в результате процедуры ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (см. табл. 3.15). Носители данного генотипа имеют в 4,6 раза выше шанс забеременеть.

Проводя анализ содержания IL-1α в сыворотке крови в зависимости от носительства полиморфного варианта rs1800587 5`UTR области гена IL-1α, мы установили, что женщины – носители генотипа Т/Т имели достоверно более высокое содержание IL-1α, чем носители генотипов С/Т (p=0,000 001) и С/С (p=0,000 001), а женщины – носители генотипа С/С имели уровень

IL-1α достоверно ниже, чем носители генотипов C/T (p=0,000 001) и T/T (p=0,000 001) . Данная тенденция наблюдалась и при разделении на группы в зависимости от исхода процедуры ЭКО (прил. А).

У женщин – носителей генотипа T/T содержание IL-1β составило 8,2 (7,7–10,1) пг/мл и было достоверно ниже, чем у женщин – носителей генотипа C/C – 10,4 (8,4–12,7) пг/мл (p=0,011 988). При разделении на группы в зависимости от исхода процедуры ЭКО были выявлены различия в группе женщин с благоприятным исходом процедуры: у женщин – носителей генотипа T/T содержание IL-1β было достоверно ниже, чем у носителей генотипа C/T. Внутри- и межгрупповых различий в содержании IL-1Ra и M-CSF в зависимости от носительства генотипа rs1800587 5`UTR области гена IL-1α выявлено не было (см. прил. А).

В ходе исследования также был проведен сравнительный анализ показателей гормонального статуса в зависимости от носительства генотипов гена IL-1α (прил. Б). У женщин – носителей полиморфного варианта C/C уровни ЛГ и пролактина были достоверно ниже, чем у носителей генотипов T/T и C/T. У носителей генотипа C/T уровень АМГ был достоверно выше, чем у носителей генотипа T/T.

Уровень прогестерона был достоверно выше у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием – носителей генотипа T/T, чем у носителей генотипов C/T и C/C, а у носителей C/T достоверно ниже, чем у носителей C/C. Данная тенденция наблюдалась как и при разделении на группы в зависимости от исхода процедуры ЭКО, так и при внутригрупповом сравнении.

У женщин – носителей генотипа T/T из основной группы исследования уровни ФСГ, ЛГ, 17-ОН и ДГЭАС были выше, а АМГ ниже, чем у женщин – носителей генотипа C/T; уровень ЛГ, АМГ, пролактина достоверно выше, а тестостерона ниже, чем у женщин-носителей генотипа C/C. У женщин с генотипом C/C уровень тестостерона был выше, а уровень

пролактина достоверно ниже, чем у женщин – носителей генотипов Т/Т и С/Т. Содержание АМГ достоверно выше у женщин с генотипом С/Т, чем у носителей генотипов Т/Т и С/С, а у женщин с генотипом Т/Т достоверно выше, чем у носителей генотипа С/С (см. прил. Б).

При анализе содержания гипоталамо-гипофизарных и яичниковых гормонов у женщин с неэффективной процедурой ЭКО в зависимости от генотипов гена IL-1α было выявлено, что у носителей генотипа Т/Т уровень эстрадиола был достоверно ниже, а содержание 17-ОН достоверно выше, чем у носителей генотипов С/Т и С/С (см. прил. Б). У женщин – носителей генотипа С/С уровень АМГ достоверно выше, чем у носителей генотипов С/Т и Т/Т, содержание ЛГ ниже, чем у носителей генотипа С/С, а содержание тестостерона ниже, чем у женщин – носителей генотипа Т/Т.

Выявлено, что у женщин – носителей генотипа С/Т количество ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции было больше, чем у носителей генотипа С/С. У женщин с генотипом С/С в результате проведенного ЭКО с наступившей беременностью количество ооцитов, полученных при помощи трансвагинальной пункции, было достоверно меньше, чем у носителей других генотипов, а у женщин с генотипом С/Т с ненаступившей беременностью этот показатель был выше, чем у носителей генотипов С/С и Т/Т (см. прил. Б).

У женщин – носителей благоприятного генотипа Т/Т при межгрупповом сравнении в зависимости от исхода ЭКО были выявлены следующие различия: у женщин из основной группы содержание ЛГ, эстрадиола, прогестерона, ДГЭАС было выше, а 17-ОН было ниже, чем у женщин из группы сравнения.

Таким образом, при проведении исследования установлено, что женщины – носители благоприятного аллеля Т и благоприятного генотипа Т/Т имеют шанс забеременеть в результате процедуры ЭКО соответственно в 2,5 (p=0,000 9) и в 4,6 раза (p=0,002) выше, чем женщины – носители других

аллелей и генотипов. Носители благоприятного генотипа T/T имели достоверно более высокое содержание IL-1α, чем носители генотипов C/T (p=0,000 001) и C/C (p=0,000 001), а женщины с генотипом C/C имели уровень IL-1α достоверно ниже, чем у носителей генотипов C/T (p=0,000 001) и T/T (p=0,000 001). Данная тенденция наблюдалась и при разделении на группы в зависимости от исхода процедуры ЭКО. Уровень прогестерона был достоверно выше у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием – носителей генотипа T/T, чем у носителей генотипов C/T и C/C, а у носителей C/T достоверно ниже, чем у носителей C/C. Данная тенденция наблюдалась как при разделении на группы в зависимости от исхода процедуры ЭКО, так и при внутригрупповом сравнении. В группе с благоприятным исходом процедуры содержание IL-1β было достоверно ниже у женщин – носителей генотипа T/T, чем у носителей генотипа C/T (p=0,011 988). У носителей благоприятного генотипа T/T при межгрупповом сравнении в зависимости от исхода ЭКО были выявлены следующие различия: у женщин с наступившей беременностью содержание ЛГ, эстрадиола, прогестерона, ДГЭАС было выше, а 17-ОН ниже, чем у женщин из группы сравнения.

### 3.3. IL-1β у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия

Уровень IL-1β в сыворотке крови обследованных женщин составил 9,9 (8,2–11,8) пг/мл. При проведении интерквартильного анализа распределения сывороточных концентраций IL-1β у женщин с ТПБ были выделены квартили Me($Q_{0,25}$–$Q_{0,75}$): I квартиль (n=30) – 6,2–8,1 пг/мл, II квартиль (n=30) – 8,2–9,8 пг/мл, III квартиль (n=30) – 9,9–11,7 пг/мл, IV квартиль (n=30) – 11,8–24,3 пг/мл.

При изучении распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости от квартиля IL-1β не было выявлено различий по виду бесплодия, исходам предыдущих беременностей и ИМТ (табл.3.16). Анализируя показатели возраста, мы установили, что возраст женщин с IV квартилем уровня IL-1β был достоверно выше, чем у женщин с I квартилем.

Таблица 3.16

**Интерквартильный анализ распределения сывороточных концентраций IL-1β и некоторых клинико-анамнестических данных**

| Показатель | I квартиль (n=30) | II квартиль (n=30) | III квартиль (n=30) | IV квартиль (n=30) |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, годы Me($Q_{0,25}$–$Q_{0,75}$) | 33,0 (32–37) | 33 (31–35) | 34 (27–37) | 31 (28–34) |
| | $p_{1–2}$=0,154 555,$p_{1–3}$=0,233 728, $p_{1–4}$=0,023 112, $p_{2–3}$=0,905 784, p2–4=0,275 720,p3–4=0,448 879 | | | |
| Вид бесплодия: | | | | |
| первичное, n (%) | 11 (36,7 %) | 13 (43,3 %) | 13 (43,3 %) | 12 (40 %) |
| вторичное, n (%) | 19 (63,3 %) | 17 (56,7 %) | 17 (56,7 %) | 18 (60 %) |
| | cc=3, $\chi^2$ =0,379 419, p=0,944 460 | | | |
| Исходы беременностей: | | | | |
| ВМБ, n (%) | 9 (30 %) | 8 (26,7 %) | 4 (13,3 %) | 8 (26,7 %) |
| мед.аборт, n (%) | 6 (20 %) | 5 (16,7 %) | 8 (26,7 %) | 8 (26,7 %) |
| роды, n (%) | 6 (20 %) | 7 (23,3 %) | 4 (13,3 %) | 3 (10 %) |
| самопроизвольный выкидыш, n (%) | 6 (20 %) | 6 (20 %) | 4 (13,3 %) | - |
| | cc= 12; $\chi^2$ =6,880 000, p=0,865 441 | | | |

Окончание табл. 3.16

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| ИМТ: норма, n (%) | 27 (90 %) | 27 (90 %) | 25 (83,3 %) | 28 (93,4 %) |
| избыточная масса, n (%) | 1 (3,3 %) | 2 (6,7 %) | 2 (6,7 %) | 1 (3,3 %) |
| ожирение Iст., n (%) | 2 (6,7 %) | 1 (3,3 %) | 3 (10 %) | 1 (3,3 %) |
| | cc=6, $\chi^2$= 2,388 150, p=0,880 770 | | | |

Для оценки влияния IL-1β на репродуктивный потенциал женщин был осуществлен корреляционный анализ. Полученные результаты приведены в таблице 3.17. Выявлена положительная взаимосвязь очень слабой силы между IL-1β и кортизолом у обследованных женщин.

Таблица 3.17

**Оценка взаимосвязи IL-1β с гипоталамо-гипофизарными и яичниковыми гормонами в сыворотке крови женщин с ТПБ**

| Гормон | Женщины с ТПБ (n=120) | | Основная группа (n=40) | | Группа сравнения (n=80) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p | r | p |
| ФСГ | 0,006 503 | 0,943 800 | -0,147 614 | 0,363 359 | 0,077 114 | 0,496 577 |
| ЛГ | 0,022 754 | 0,805 159 | -0,138 479 | 0,394 124 | 0,060 293 | 0,595 228 |
| Пролактин | 0,023 192 | 0,801 478 | -0,004 882 | 0,976 148 | 0,012 957 | 0,909 183 |
| Кортизол | 0,245 823 | 0,006 803 | 0,399 699 | 0,010 611 | 0,179 677 | 0,110 758 |
| Эстрадиол | -0,009 888 | 0,914 640 | -0,267 793 | 0,094 793 | 0,100 942 | 0,372 973 |
| ДГЭАС | 0,047 808 | 0,604 090 | -0,099 575 | 0,540 987 | 0,097 014 | 0,391 953 |
| 17-ОН | -0,144 082 | 0,116 411 | -0,214 789 | 0,183 200 | -0,121 826 | 0,281 700 |
| АМГ | 0,147 687 | 0,107 456 | 0,129 611 | 0,425 389 | 0,157 913 | 0,161 820 |
| Прогестерон | 0,090 395 | 0,326 163 | -0,389 734 | 0,012 922 | 0,255 855 | 0,021 981 |
| Тестостерон | -0,002 431 | 0,978 975 | 0,032 491 | 0,842 243 | -0,042 942 | 0,705 274 |

В группе пациенток с наступившей беременностью после проведенной процедуры ЭКО выявлена слабая положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием IL-1β и кортизола и слабая отрицательная – между уровнем IL-1β и прогестерона; у женщин с неэффективной процедурой ЭКО – положительная взаимосвязь очень слабой силы с прогестероном.

Не было выявлено взаимосвязи между концентрацией IL-1β в сыворотке и толщиной эндометрия, количеством ооцитов, полученных при TVP, как у всех обследованных женщин, так и при разделении на группы в зависимости от исхода ЭКО (табл.3. 18).

Таблица 3. 18

**Оценка связи концентрации IL-1β в сыворотке крови с толщиной эндометрия и количеством ооцитов, полученных при пункции яичников, у женщин с ТПБ**

| Показатель | | Женщины с ТПБ (n=120) | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) |
|---|---|---|---|---|
| Толщина эндометрия на 2-й день менструального цикла | r | 0,096 271 | 0,115 541 | 0,091 237 |
| | p | 0,295 565 | 0,477 731 | 0,420 887 |
| Количествоооцитов, полученных при TVP | r | 0,039 370 | 0,033 134 | -0,059 391 |
| | p | 0,669 480 | 0,839 160 | 0,600 760 |

Оценивая участие IL-1β в наступлении ЭКО-индуцированной беременности, мы провели анализ содержания IL-1β у женщин с различными исходами процедуры. У женщин с благоприятным исходом ЭКО уровень IL-1β составил 10,0 (8,2–11,6) пг/мл, у женщин с неэффективной процедурой – 9,7 (8,1–12,1) пг/мл, без достоверных отличий (p = 0,708 963).

Проведя интерквартильный анализ, мы обнаружили равномерное распределение случаев наступления беременности между квартилями IL-1β (табл. 3.19).

Таблица 3.19

**Исход процедуры ЭКО в зависимости от сывороточных концентраций IL-1β**

| Квартили | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | $\chi^2$ | p | OR | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | знач. | 95% CI |
| I | 9 чел. (22,5%) | 21 чел. (26,25%) | 0,9000 | 0,825428 | 0,816 | 0,334-1,994 |
| II | 10 чел. (25%) | 20 чел. (25%) | | | 1,000 | 0,416-2,403 |
| III | 12 чел. (30%) | 18 чел. (22,5%) | | | 1,476 | 0,627-3,475 |
| IV | 9 чел. (22,5%) | 21 чел. (26,25%) | | | 0,816 | 0,334-1,994 |

На основании расчета OR установлено, что сывороточная концентрация IL-1β, вероятно, не может быть использована в качестве прогностического маркера эффективности программ ЭКО на преконцептивном этапе (см. табл. 3.19).

При оценке взаимосвязи между изучаемыми цитокинами была выявлена отрицательная корреляционная зависимость слабой силы между IL-1β и IL-1α у женщин с неблагоприятным исходом процедуры (табл. 3.20).

Таблица 3.20

**Оценка взаимосвязи IL-1β с изучаемыми цитокинами в сыворотке крови обследованных женщин**

| Цитокин | Женщины с ТПБ (n=120) | | Основная группа (n=40) | | Группа сравнения (n=80) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p | r | p |
| IL-1α | -0,303 039 | 0,000 767 | -0,246 865 | 0,124 616 | -0,363 991 | 0,000 903 |
| IL-1RA | 0,122 905 | 0,181 111 | 0,027 703 | 0,865 255 | 0,161 134 | 0,153 322 |
| M-CSF | -0,102 853 | 0,263 623 | 0,123 234 | 0,448 704 | -0,148 426 | 0,188 860 |

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что у всех обследованных женщин с трубно-перитонеальным бесплодием медиана концентрации IL-1β составила 9,9 (8,2–11,8) пг/мл и достоверно не различалась по группам (p=0,708 963). На наш взгляд, сывороточная концентрация IL-1β, вероятно, не может быть использована в качестве прогностического маркера эффективности ЭКО на преконцептивном этапе. У женщин с уровнем IL-1β от 6,2 до 8,1 пг/мл отмечены различия в возрасте. У пациенток с эффективной процедурой ЭКО выявлена слабая положительная взаимосвязь между IL-1β и кортизолом, слабая отрицательная – с прогестероном, а у женщин с неэффективной процедурой обнаружена слабая положительная корреляция между IL-1β и прогестероном и слабая отрицательная – между IL-1β и IL-1α.

## 3.4. Содержание IL-1Ra в сыворотке и носительство минисателлитного маркера IL1RN-VNTR у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия

### 3.4.1. IL-1Ra у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия

Концентрация IL-1Ra в сыворотке крови обследованных женщин составила 122,6 (77,6–200,5) пг/мл. При изучении дозозависимых эффектов IL-1Ra у женщин с ТПБ нами были выделены квартили IL-1Ra (Me($Q_{0,25}$–$Q_{0,75}$)): I квартиль (n=30) – 22,0–77,5 пг/мл, II квартиль (n=30) – 77,6–122,5, III квартиль (n=30) – 122,6–200,0, IV квартиль (n=30) – 201,0–651,5 пг/мл.

Таблица 3.21

**Интерквартильный анализ распределения сывороточных концентраций IL-1Ra и некоторых клинико-анамнестических данных**

| Показатель | I квартиль (n=30) | II квартиль (n=30) | III квартиль (n=30) | IV квартиль (n=30) |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, годы Me($Q_{0,25}$–$Q_{0,75}$) | 33,0 (32–36) | 32 (29–36) | 32 (29–34) | 34,5 (29–37) |
| | $p_{1-2}$=0,141 585,$p_{1-3}$=0,091 281, $p_{1-4}$=0,950 775, $p_{2-3}$=0,974 512, $p_{2-4}$=0,181 992,$p_{3-4}$=0,137 550 | | | |
| Вид бесплодия: | | | | |
| первичное, n(%) | 11 (36,7) | 14 (46,7) | 13 (43,3) | 11 (36,7) |
| вторичное, n(%) | 19 (63,3) | 16 (53,3) | 17 (56,7) | 19 (63,3) |
| | cc=3, $\chi^2$ =0,931 302, p=0,817 868 | | | |
| Исходы беременностей: | | | | |
| ВМБ, n(%) | 7 (23,3) | 7 (23,3) | 9 (30) | 5 (16,7) |
| мед.аборт, n(%) | 6 (20) | 5 (16,7) | 7 (23,3) | 7 (23,3) |
| роды, n(%) | 8 (26,7) | 3 (10) | 5 (16,7) | 3 (10) |
| самопроизвольный выкидыш, n(%) | 3 (10) | 4 (13,3) | 7 (23,3) | 2 (6,7) |
| | cc= 8; $\chi^2$ =7,176 296, p=0,845 750 | | | |
| ИМТ: | | | | |
| норма, n(%) | 26 (86,7) | 28 (93,3) | 28 (93,3) | 25 (83,3) |
| избыточная масса, n(%) | - | 1 (3,3) | - | 5 (16,7) |
| ожирение Iст., n(%) | 4 (13,3) | 1 (3,3) | 2 (6,7) | - |
| | cc=6, $\chi^2$= 16,3757, p= 0,011873 | | | |

При изучении распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости от квартиля IL-1Ra не было выявлено различий по возрасту, виду бесплодия и исходам предыдущих беременностей (табл. 3.21). Анализируя показатели ИМТ, мы установили, что среди пациенток с IV квартилем уровня IL-1Ra чаще встречались женщины с избыточной массой.

Для оценки влияния IL-1Ra на репродуктивный потенциал женщин был осуществлен корреляционный анализ взаимосвязи показателей гормонального статуса и IL-1Ra, результаты которого представлены в таблице 3.22. Была выявлена положительная взаимосвязь очень слабой силы между IL-1Ra и ДГЭАС у обследованных женщин.

Таблица 3.22

**Оценка взаимосвязи IL-1Ra с гипоталамо-гипофизарными и яичниковыми гормонами в сыворотке крови женщин с ТПБ**

| Гормон | Женщины с ТПБ (n=120) | | Основная группа (n=40) | | Группа сравнения (n=80) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p | r | p |
| ФСГ | -0,050 579 | 0,583 270 | 0,037 467 | 0,818 460 | -0,084 652 | 0,455 318 |
| ЛГ | -0,079 675 | 0,387 019 | -0,085 663 | 0,599 187 | -0,110 842 | 0,327 670 |
| Пролактин | -0,089 571 | 0,330 610 | -0,309 071 | 0,052 311 | 0,008 795 | 0,938 279 |
| Кортизол | 0,035 833 | 0,697 609 | 0,006 994 | 0,965 834 | 0,057 485 | 0,612 511 |
| Эстрадиол | -0,040 354 | 0,661 673 | 0,034 167 | 0,834 213 | -0,126 242 | 0,264 491 |
| ДГЭАС | 0,230 615 | 0,011 275 | 0,208 670 | 0,196 297 | 0,255 396 | 0,022 229 |
| 17-ОН | 0,068 442 | 0,457 622 | 0,036 486 | 0,823 137 | 0,113 341 | 0,316 815 |
| АМГ | -0,026 630 | 0,772 798 | -0,218 408 | 0,175 755 | 0,049 462 | 0,663 050 |
| Прогестерон | 0,063 001 | 0,494 227 | -0,039 669 | 0,807 981 | 0,063 445 | 0,576 090 |
| Тестостерон | 0,053 966 | 0,558 276 | 0,318 444 | 0,045 218 | -0,120 162 | 0,288 373 |

В группе женщин с наступившей беременностью после проведенной процедуры ЭКО выявлена слабая положительная корреляционная взаимосвязь между IL-1Ra и тестотероном, а у пациенток с неэффективной

процедурой ЭКО – очень слабая положительная взаимосвязь между IL-1Ra и ДГЭАС.

Выявлена положительная взаимосвязь очень слабой силы между концентрацией IL-1Ra в сыворотке и толщиной эндометрия на 2-й день менструального цикла у женщин с ТПБ, вероятно, за счет группы пациенток с неэффективной процедурой (табл. 3.23).

Таблица 3.23

**Оценка связи концентрации IL-1Ra в сыворотке крови с толщиной эндометрия и количеством ооцитов, полученных при пункции яичников, у женщин с ТПБ**

| Показатель | | Женщины с ТПБ (n=120) | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) |
|---|---|---|---|---|
| Толщина эндометрия на 2-й день менструального цикла | r | 0,188 452 | 0,127 731 | 0,242 950 |
| | p | 0,039 275 | 0,432 189 | 0,029 897 |
| Количество ооцитов, полученных при TVP | r | 0,029 800 | 0,036 756 | 0,018 952 |
| | p | 0,746 623 | 0,821 846 | 0,867 482 |

Прия анализе содержания IL-1Ra в сыворотке крови в зависимости от эффективности ЭКО было установлено, что у женщин с эффективной процедурой его уровень составил 138,4 (90,6–200,5) пг/мл, у женщин с неэффективной процедурой – 122,5 (73,4–200,0) пг/мл, без достоверных отличий между группами (p = 0,687 625).

Было обнаружено равномерное распределение случаев наступления беременности в рамках настоящего протокола ЭКО по квартилям IL-1Ra. Расчет OR позволяет говорить, что концентрация IL-1Ra не имеет значения в прогнозировании эффективности программы ЭКО (табл. 3.24).

Таблица 3.24

**Исход процедуры ЭКО в зависимости от сывороточных концентраций IL-1Ra**

| Квартили | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | $\chi^2$ | p | OR | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | знач. | 95% CI |
| I | 9 чел. (22,5 %) | 21 чел. (26,25 %) | 0,300 | 0,960028 | 0,816 | 0,334–1,994 |
| II | 10 чел. (25 %) | 20 чел. (25 %) | | | 1,000 | 0,416–2,403 |
| III | 11 чел. (27,5 %) | 19 чел. (23,75 %) | | | 1,218 | 0,513–2,890 |
| IV | 10 чел. (25 %) | 20 чел. (25 %) | | | 1,000 | 0,416–2,403 |

Не было выявлено корреляционной взаимосвязи между IL-1Ra и IL-1α, IL-1β, M-CSF у обследованных женщин (табл. 3.25).

Таблица 3.25

**Оценка взаимосвязи IL-1Ra с изучаемыми цитокинами в сыворотке крови обследованных женщин**

| Цитокин | Женщины с ТПБ (n=120) | | Основная группа (n=40) | | Группа сравнения (n=80) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p | r | p |
| IL-1α | 0,031 183 | 0,735 287 | -0,008 121 | 0,960 333 | 0,059 302 | 0,601 303 |
| IL-1β | 0,122 905 | 0,181 111 | 0,027 703 | 0,865 255 | 0,161 134 | 0,153 322 |
| M-CSF | -0,027 802 | 0,763 088 | 0,017 693 | 0,913 710 | 0,003 389 | 0,976 197 |

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что у всех женщин с трубно-перитонеальным бесплодием медиана концентрации IL-1Ra составила 122,6 (77,6–200,5) пг/мл и достоверно не различалась как в основной группе, так и в группе сравнения (p=0,687625). У женщин с эффективной процедурой ЭКО выявлена слабая взаимосвязь между IL-1Ra и тестостероном. У пациенток с неэффективной процедурой обнаружена корреляция очень слабой силы между IL-1Ra и ДГЭАС, а также с толщиной эндометрия на 2-й день менструального цикла.

### 3.4.2. Полиморфный минисателлитный маркер IL1RN-VNTR у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия

Анализируя частоты аллелей полиморфного минисателлита гена IL-1Ra показал, что 77,5 % женщин являлись носителями аллеля 4,20 % – аллеля 2, а 2,5 % – аллеля 5. При изучении распределения генотипов данного полиморфизма установлено, что среди обследованных женщин 60% (72 чел.) были носителями генотипа 4,4, генотипа 2,4 – 30% (36 чел.), генотипов 2,2 и 4,5 – по 5 % (по 6 чел.) (табл. 3.26).

Таблица 3.26

**Анализ распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости от носительства полиморфного минисателлита гена IL-1Ra**

| Показатель | Генотип 2,2 (n=6) | Генотип 2,4 (n=36) | Генотип 4,4 (n=72) | Генотип 4,5 (n=6) |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, годы Me($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) | 33,5 (27–36) | 33,0 (29–37,5) | 33,0 (30–36) | 32,0 (29–33) |
| | $p_{1-2}$=0,636 426, $p_{1-3}$=0,558 366, $p_{1-4}$=0,630 693, $p_{2-3}$=0,974 221, $p_{2-4}$=0,315 679, $p_{3-4}$=0,227 209 | | | |
| Вид бесплодия: первичное,n (%) вторичное,n (%) | 2 (33,3) 4 (67,7) | 19 (52,8) 17 (47,2) | 27 (37,5) 45 (62,5) | 1 (16,7) 5 (83,3) |
| | cc=3, $\chi^2$ =0,931 302, p=0,817 868 | | | |
| Исходы беременностей: ВМБ, n (%) мед.аборт, n (%) роды, n (%) самопроизвольный выкидыш,n (%) | 2 (33,3) 1 (16,7) 1 (16,7) 1 (16,7) | 7 (19,4) 8 (22,2) 4 (11,1) 4 (11,1) | 16 (22,2) 17 (23,6) 15 (20,8) 10 (13,9) | 4 (66,7) 1 (16,7) - 1 (16,7) |
| | cc=12, $\chi^2$ =7,176 300, p=0,845 747 | | | |
| ИМТ: норма, n (%) избыточная масса, n (%) ожирение Iст., n (%) | 6 (100) - - | 28 (77,8) 5 (13,9) 3 (8,3) | 67 (93,1) 1 (1,4) 4 (5,5) | 6 (100) - - |
| | cc=6, $\chi^2$ =16,375 7, p=0,011 873 | | | |

При изучении распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости от варианта IL1RN-VNTR не было выявлено различий по возрасту, виду бесплодия, исходам предыдущих беременностей между генотипами. Анализ показателей ИМТ свидетельствует, что среди женщин с генотипом 4,4 чаще встречались пациентки с избыточной массой.

Для изучения роли полиморфного минисателлита гена IL-1Ra у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия в прогнозе ЭКО, оцениваемые показатели рассматривались в зависимости от исхода процедуры.

Проводя анализ распределения частот аллелей полиморфного маркера IL1RN-VNT, мы выявили, что в группе с наступившей беременностью наибольшее число женщин являлись носителями аллеля 4 – 85 %, у женщин из группы сравнения также доминировало носительство аллеля 4 – 73,75 % (табл. 3.27). На основании расчета анализа шансов установлено, что носители аллеля 4 гена IL1RN-VNTR имеют шанс забеременеть в результате процедуры ЭКО в 2 раза выше, чем носители других аллелей.

Таблица 3.27

**Распределение частот аллелей и генотипов гена IL1RN-VNTR в зависимости от исхода процедуры ЭКО у обследованных женщин**

| Аллели, генотипы | | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | $\chi^2$ | p | OR | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | знач. | 95% CI |
| Аллели | 2 | 0,150 | 0,2250 | 2,69 | 0,02618 | 0,61 | 0,22–1,68 |
| | 4 | 0,850 | 0,7375 | | | 2,02 | 0,74–5,49 |
| | 5 | – | 0,0375 | | | 0,27 | 0,01–5,42 |
| Генотипы | 2,2 | – | 0,075 | 7,00 | 0,0718 | | |
| | 2,4 | 0,300 | 0,300 | | | 1,000 | 0,437–2,289 |
| | 4,4 | 0,700 | 0,550 | | | 1,909 | 0,852–4,279 |
| | 4,5 | – | 0,075 | | | | |

При анализе распределения генотипов изучаемого полиморфизма установлено, что большинство обследованных женщин как из основной, так

и из группы сравнения были носителями генотипа 4,4 – соответственно 70 % (28 чел.) и 55 % (44чел.). На основании расчета анализа шансов наступления беременности установлено, что носительство генотипа IL1RN-VNTR не имеет прогностического значения для определения исхода ЭКО.

В ходе анализа содержания IL-1Ra, IL-1α, IL-1β и M-CSF в сыворотке крови в зависимости от носительства полиморфного минисателлита гена IL-1Ra не было выявлено достоверных различий как внутри групп, так и между исследуемыми группами (прил. В).

В рамках исследования также был проведен сравнительный анализ показателей гормонального статуса в зависимости от носительства генотипов гена IL-1Ra (прил. Г). У женщин – носителей полиморфного варианта 2,2, уровень тестостерона был достоверно ниже, а уровень АМГ достоверно выше, чем у женщин – носителей вариантов 2,4, 4,4, 4,5.

При изучении содержания гипоталамо-гипофизарных и яичниковых гормонов у женщин с неэффективной процедурой ЭКО в зависимости от генотипов гена IL-1Ra выявлено, что у носителей генотипа 2,2 уровень тестостерона был достоверно ниже, а содержание АМГ достоверно выше, чем у носителей генотипов 2,4, 4,4, 4,5. Уровень прогестерона у женщин с генотипом 2,2 выше, чем у пациенток с генотипом 2,4 и 4,4. Различий в содержании гормонов в зависимости от генотипов гена IL-1Ra внутри основной группы выявлено не было (см. прил. Г).

Межгрупповым сравнением установлено, что у женщин с генотипом 2,4 из основной группы содержание пролактина, 17-ОН было достоверно ниже, а прогестерона выше, чем у пациенток с этим же генотипом из группы сравнения. У носителей генотипа 4,4 из группы с ненаступившей беременностью содержание пролактина было выше, а прогестерона ниже, чем у женщин с этим же генотипом с успешной процедурой ЭКО.

Анализ толщины эндометрия и количества ооцитов, полученных при TVP, в зависимости от генотипов IL-1Ra у обследованных женщин не выявил достоверных различий как между группами, так и внутри них

(см. прил. Г). Однако у пациенток – носителей генотипа 4,4 из группы с наступившей беременностью количество ооцитов было меньше, чем у женщин с этим же генотипом с ненаступившей беременностью.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что аллель 4 выступает как условно прогностически благоприятный для наступления беременности в результате процедуры ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: носители этого аллеля имеют шанс забеременеть в результате ЭКО в 2 раза выше, чем носители других аллелей. Носительство различных генотипов минисателлитного маркера IL1RN-VNTR не оказывает определяющего влияния на сывороточный уровень IL-1RA, IL-1α, IL-1β и M-CSF. Среди женщин – носителей генотипа 4,4 чаще встречались пациентки с избыточной массой тела. У женщин с неэффективной процедурой ЭКО выявлены различия в содержании прогестерона, тестостерона, АМГ в зависимости от носительства генотипа IL1RN-VNTR.

## 3.5. Содержание M-CSF в сыворотке и носительство полиморфных маркеров rs3216780 и rs386693509 гена CSF1R у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием

### 3.5.1. M-CSF у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия

Сывороточный уровень M-CSF у обследованных женщин составил 322,2 (265,8–430,2) пг/мл. Для углубленного изучения дозозависимых эффектов M-CSF в ходе работы были выделены квартили M-CSF (Me ($Q_{0,25}$–$Q_{0,75}$)): I квартиль (n=30) – 129,7–265,7 пг/мл, II квартиль (n=30) – 265,8–322,1 пг/мл, III квартиль (n=30) – 322,2–430,1 пг/мл, IV квартиль (n=30) – 430,2–734,1 пг/мл.

При изучении распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости от квартиля M-CSF не было выявлено различий по виду бесплодия, исходам предыдущих беременностей и ИМТ (табл. 3.28). Анализируя возраст обследованных женщин, мы установили, что возраст женщин с I квартилем уровня M-CSF достоверно меньше, чем у женщин с II и IV квартилем.

Таблица 3.28

**Интерквартильный анализ распределения сывороточных концентраций M-CSF и некоторых клинико-анамнестических данных**

| Показатель | I квартиль (n=30) | II квартиль (n=30) | III квартиль (n=30) | IV квартиль (n=30) |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, годы Me ($Q_{0,25}$–$Q_{0,75}$) | 31,5 (28–34) | 34 (31–38) | 32 (31–35) | 33 (32–36) |
| | $p_{1-2}$=0,025 164, $p_{1-3}$=0,274 070, $p_{1-4}$=0,016 333, $p_{2-3}$=0,179 642, $p_{2-4}$=0,948 258, $p_{3-4}$=0,151 216 | | | |
| Вид бесплодия: первичное, n (%) вторичное, n (%) | 14 (46,7) 16 (53,3) | 11 (36,7) 19 (63,3) | 10 (33,3) 20 (66,7) | 14 (46,7) 16 (53,3) |
| | cc=3, $\chi^2$ =1,759 13, p=0,623 870 | | | |

Окончание табл. 3.28

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| Исходы беременностей: | | | | |
| ВМБ, n (%) | 6 (20) | 9 (30) | 7 (23,3) | 7 (23,3) |
| мед. аборт, n (%) | 5 (16,7) | 5 (16,7) | 7 (23,3) | 10 (33,3) |
| роды, n (%) | 7 (23,3) | 5 (16,7) | 4 (13,3) | 4 (13,3) |
| самопроизвольный выкидыш, n (%) | - | 4 (13,3) | 7 (23,3) | 5 (16,7) |
| | cc=12; $\chi^2$ =10,494 8, p=0,572 635 | | | |
| ИМТ: | | | | |
| норма, n (%) | 29 (96,7) | 27 (90) | 24 (80) | 27 (90) |
| избыточная масса, n (%) | 1 (3,3) | 3 (10) | 2 (6,7) | - |
| ожирение Iст., n (%) | - | - | 4 (13,3) | 3 (10) |
| | cc=6, $\chi^2$= 1,073 5, p=0,086 130 | | | |

В результате корреляционного анализа не было обнаружено взаимосвязи между M-CSF и гипоталамо-гипофизарными и яичниковыми гормонами как у всех обследованных женщин, так и по группам в зависимости от эффективности процедуры ЭКО (табл. 3.29).

Таблица 3.29

**Оценка взаимосвязи M-CSF с гипоталамо-гипофизарными и яичниковыми гормонами в сыворотке крови женщин с ТПБ**

| Гормон | Женщины с ТПБ (n=120) | | Основная группа (n=40) | | Группа сравнения (n=80) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p | r | p |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| ФСГ | -0,061 908 | 0,501 768 | 0,014 317 | 0,930 128 | -0,107 705 | 0,341 631 |
| ЛГ | -0,143 164 | 0,118 781 | -0,167 724 | 0,300 906 | -0,069 888 | 0,537 885 |
| Пролактин | 0,176 821 | 0,053 365 | 0,180 641 | 0,264 657 | 0,053 616 | 0,636 678 |
| Кортизол | 0,021 351 | 0,816 949 | 0,235 509 | 0,143 487 | -0,110 059 | 0,331 119 |
| Эстрадиол | 0,076 956 | 0,403 479 | 0,029 046 | 0,858 789 | 0,127 733 | 0,258 843 |
| ДГЭАС | -0,146 622 | 0,110 042 | 0,091 378 | 0,574 952 | -0,171 823 | 0,127 508 |

Окончание табл. 3.29

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 17-ОН | 0,107 455 | 0,242 738 | -0,024 979 | 0,878 402 | 0,011 158 | 0,921 746 |
| АМГ | 0,057 097 | 0,535 640 | -0,003 574 | 0,982 540 | 0,074 769 | 0,509 799 |
| Прогестерон | -0,133 515 | 0,146 004 | -0,144 661 | 0,373 143 | -0,092 686 | 0,413 516 |
| Тестостерон | -0,107 153 | 0,244 071 | -0,240 400 | 0,135 117 | -0,016 542 | 0,884 204 |

Также не было выявлено зависимости между концентрацией M-CSF в сыворотке крови и толщиной эндометрия на 2-й день менструального цикла, количеством ооцитов, полученных при помощи TVP, у всех женщин с ТПБ (табл. 3.30). У женщин с эффективной процедурой была обнаружена положительная корреляция слабой силы между M-CSF и количеством ооцитов, полученных при помощи TVP.

Таблица 3.30

**Оценка связи концентрации M-CSF в сыворотке крови с толщиной эндометрия и количеством ооцитов, полученных при пункции яичников, у женщин с ТПБ**

| Показатель | | Женщины с ТПБ (n=120) | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) |
|---|---|---|---|---|
| Толщина эндометрия на 2 день менструального цикла | r | 0,012 481 | -0,072 265 | 0,041 793 |
| | p | 0,892 376 | 0,657 672 | 0,712 806 |
| Количество ооцитов, полученных при TVP | r | 0,178 755 | 0,332 064 | 0,064 536 |
| | p | 0,050 769 | 0,036 316 | 0,569 534 |

У женщин с эффективной процедурой уровень M-CSF составил 303,1 (260,3–379,9) пг/мл, у пациенток с ненаступившей беременностью – 355,9 (265,8–449,9) пг/мл, без достоверных отличий между группами (p = 0,161 357).

Таблица 3.31

**Исход процедуры ЭКО в зависимости от сывороточных концентраций M-CSF**

| Квартили | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | $\chi^2$ | p | OR | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | знач. | 95% CI |
| I | 10 чел. (25 %) | 20 чел. (20 %) | 12,8 | 0,000347 | 1,000 | 0,416–2,403 |
| II | 18 чел. (45 %) | 12 чел. (15 %) | | | 4,636 | 1,934–11,116 |
| III | 5 чел. (12,5 %) | 25 чел. (31,25 %) | | | 0,314 | 0,110–0,898 |
| IV | 7 чел. (17,5 %) | 23 чел. (28,75 %) | | | 0,469 | 0,183–1,202 |

При проведении интерквартильного анализа распределения случаев наступления беременности в результате настоящей программы ЭКО было установлено, что больше всего женщин с эффективной процедурой ЭКО (60 %) относились к II квартилю M-CSF. На основе расчета OR мы пришли к заключению, что женщины с уровнем M-CSF от 265,8–322,1 имеют шанс забеременеть в программе ЭКО в 4,6 раза выше, чем женщины с другими его концентрациями (табл. 3.31).

Таблица 3.32

**Оценка взаимосвязи M-CSF с изучаемыми цитокинами в сыворотке крови обследованных женщин**

| Цитокин | Женщины с ТПБ (n=120) | | Основная группа (n=40) | | Группа сравнения (n=80) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p | r | p |
| IL-1α | 0,145 784 | 0,112 114 | 0,133 859 | 0,410 242 | 0,206 239 | 0,066 444 |
| IL-1β | -0,102 853 | 0,263 623 | 0,123 234 | 0,448 704 | -0,148 426 | 0,188 860 |
| IL-1RA | -0,027 802 | 0,763 088 | 0,017 693 | 0,913 710 | 0,003 389 | 0,976 197 |

Не выявлено взаимосвязи между изучаемыми цитокинами как у всех обследованных женщин, так и при групповом анализе (табл. 3.32).

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что у всех обследованных женщин с трубно-перитонеальным бесплодием медиана концентрации M-CSF составила 322,2 (265,8–430,2) пг/мл. Наибольшая доля пациенток (60 %) с наступившей беременностью после проведенного ЭКО имела концентрацию M-CSF от 265,8 до 322,1 пг/мл. Женщины с таким диапазоном его концентрации имеют шанс забеременеть в программе ЭКО в 4,6 раза выше, чем женщины с другими уровнями. У пациенток с эффективной процедурой ЭКО обнаружена положительная корреляция слабой силы между M-CSF и количеством ооцитов, полученных при помощи TVP.

### 3.5.2. Полиморфный маркер rs3216780 гена CSF1R у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия

В результате анализа частоты аллелей полиморфного варианта rs3216780 гена CSF1R было выявлено, что 55 % женщин являлись носителями аллеля del, а 45 % – аллеля G. При анализе распределения генотипов изучаемого полиморфизма выявлено, что 43,4 % (52 чел.) обследованных женщин являлись носителями генотипа del/G, 33,3 % (40 чел.) – генотипа del/del, а 23,3 % (28 чел.) –генотипа G/G, без достоверных отличий.

При изучении распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости от генотипа rs3216780 гена CSF1R не было выявлено различий по возрасту, виду бесплодия, исходам предыдущих беременностей и ИМТ (табл. 3.33).

Таблица 3.33

**Анализ распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости генотипа rs3216780 гена CSF1R**

| Показатель | Генотип G/G (n=28) | Генотип del/G (n=52) | Генотип del/del (n=40) |
|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| Возраст, годы Me($Q_{0,25}$–$Q_{0,75}$) | 32,0 (28–35) | 33,0 (29,5–36) | 33,0(31–37,5) |
| | $p_{1-2}$=0,115 487, $p_{1-3}$=0,076 276, $p_{1-4}$=0,648 253 | | |
| Вид бесплодия: первичное, n (%) вторичное, n (%) | 16 (57,1) 12 (42,9) | 20 (38,5) 32 (61,5) | 13 (32,5) 27 (67,5) |
| | cc=2, $\chi^2$ =4,353 660, p=0,113 401 | | |
| Исходы беременностей: ВМБ, n (%) мед.аборт, n (%) роды, n (%) самопроизвольный выкидыш, n (%) | 8 (28,6) 4 (14,3) 5 (17,9) 1 (3,6) | 10 (19,2) 12 (23,1) 8 (15,4) 7 (13,5) | 11 (27,5) 11 (27,5) 7 (17,5) 8 (20) |
| | cc=8, $\chi^2$ =5,801 050, p=0,669 506 | | |
| ИМТ: норма, n (%) избыточный вес, n (%) ожирение Iст., n (%) | 24 (85,8) 2 (7,1) 2 (7,1) | 48 (92,3) 1 (1,9) 3 (5,8) | 35 (87,5) 3 (7,5) 2 (5) |
| | cc=4, $\chi^2$ =1,914 320, p=0,751 515 | | |

Для изучения прогностической роли полиморфного маркера rs3216780 гена CSF1R у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия оцениваемые показатели рассматривались в зависимости от исхода процедуры ЭКО. Было выявлено, что в группе женщин с наступившей беременностью 57,5 % пациенток (23 чел.) являлись носителями аллеля G, в то время как у женщин из группы сравнения доминировало носительство аллеля del – 61,25 % (49 чел.) (табл. 3.34). На основании расчета анализа шансов установлено, что носители аллеля G имеют шанс забеременеть в

результате процедуры ЭКО в 2,1 раза выше, чем носители аллеля del (p=0,0062).

Таблица 3.34

**Распределение частот аллелей и генотипов rs3216780 гена CSF1R в зависимости от исхода процедуры ЭКО у обследованных женщин**

| Аллели, генотипы | | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | $\chi^2$ | p | OR | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | знач. | 95% CI |
| Аллели | G | 0,575 | 0,3875 | 7,58 | 0,0062 | 2,14 | 1,24-3,69 |
| | del | 0,425 | 0,6125 | | | 0,47 | 0,27-0,81 |
| Генотипы | G/G | 0,200 | 0,250 | 28,62 | 0,0001 | 0,75 | 0,30-1,89 |
| | del /G | 0,750 | 0,275 | | | 7,91 | 3,32-18,84 |
| | del / del | 0,050 | 0,455 | | | 0,06 | 0,01-0,26 |

Выявлено, что большая часть обследованных женщин из основной группы были носителями генотипа del/G – 75 % (30 чел.), носительство генотипов G/G и del/del встречалось реже – соответственно 20 % (8 чел.) и 5 % (2 чел.). В группе женщин с ненаступившей беременностью отмечалось несколько иное соотношение встречаемости генотипов: G/G – 25% (20 чел.), del/G – 27,5 % (22 чел.), del/del – 45,5 % (8 чел.). Таким образом, генотип del/G выступает как условно прогностически благоприятный для наступления беременности в результате процедуры ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: женщины – носители данного генотипа имеют шанс забеременеть в результате ЭКО в 7,9 раза выше, чем носители других генотипов (см. табл. 3.34).

Анализ содержания M-CSF, IL-1α и IL-1Ra в сыворотке крови всех обследованных пациенток в зависимости от носительства полиморфного варианта rs3216780 гена CSF1R показал, что достоверные различия у женщин – носителей разных генотипов отсутствуют (прил. Д). Концентрация IL-1β у носителей генотипа G/G составила 10,6 (9,2–14,0) пг/мл и было достоверно выше, чем у носителей других генотипов. Внутри группы женщин с

успешной процедурой ЭКО уровень M-CSF был достоверно ниже, а IL-1Ra достоверно выше у носителей генотипа del/G по сравнению с носителями генотипа G/G.

В ходе исследования также был проведен сравнительный анализ показателей гормонального статуса в зависимости от носительства генотипов гена M-CSF (прил. Е). У женщин – носителей полиморфного варианта del/ del уровни ФСГ и пролактина были достоверно выше, чем у носителей варианта del/G. У носителей полиморфного варианта G/G уровень 17-ОН оказался достоверно выше, чем у носителей варианта del/del. У пациенток – носителей генотипа del/G уровень прогестерона был достоверно выше, а уровень ДГЭАС достоверно ниже, чем у носителей генотипов G/G и del/del.

У женщин – носителей генотипа G/G из основной группы уровень кортизола был достоверно выше, чем у носителей генотипа del/del. У пациенток с неэффективной процедурой ЭКО было выявлено, что у носителей генотипа G/G уровень ДГЭАС был достоверно выше, чем у носителей генотипа del/G (см. прил. Е).

При межгрупповом сравнении установлено, что у женщин с благоприятным генотипом del/G из основной группы содержание пролактина было достоверно ниже, а прогестерона и тестостерона – выше, чем у женщин с этим же генотипом из группы сравнения. У пациенток с генотипами G/G и del/del из группы с ненаступившей беременностью содержание 17-ОН было выше, чем у женщин с этими же генотипами из основной группы.

Не было выявлено достоверных отличий в показателях толщины эндометрия и количества ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции, в зависимости от носительства генотипа rs3216780 гена CSF1R у всех обследованных женщин (см. прил. Е). У носителей генотипа del/del с неэффективным ЭКО количество ооцитов было достоверно меньше, чем у пациенток с генотипом del/G. При межгрупповом сравнении установлено, что у женщин с благоприятным генотипом del/G из основной группы

количество ооцитов было достоверно ниже, чем у женщин с этим же генотипом из группы сравнения.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что аллель G и генотип del/G выступают как условно прогностически благоприятные для наступления беременности в результате процедуры ЭКО у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. Женщины – носители аллеля G и генотипа del/G имеют шанс забеременеть в результате ЭКО соответственно в 2,1 и 7,9 раза выше, чем носители других аллелей и генотипов. Содержание M-CSF в сыворотке крови не зависит от носительства полиморфного варианта rs3216780 гена CSF1R. Содержание IL-1β у носителей генотипа G/G составило 10,6 (9,2–14,0) пг/мл и было достоверно выше, чем у носителей других генотипов. Внутри основной группы уровень M-CSF был достоверно ниже, а IL-1Ra достоверно выше у женщин с генотипом del/G по сравнению с носителями генотипа G/G. Содержание ФСГ, пролактина, 17-ОН, прогестерона и ДГЭАС достоверно отличалось у носителей разных генотипов rs3216780 гена CSF1R. У женщин с генотипом G/G из группы с эффективной процедурой ЭКО уровень кортизола был достоверно выше, чем у носителей генотипа del/del. При межгрупповом сравнении установлено, что у пациенток с генотипом благоприятным генотипом del/G из основной группы содержание пролактина и количество ооцитов, полученных при TVP, было достоверно ниже, а прогестерона и тестостерона выше, чем у женщин с этим же генотипом из группы сравнения.

### 3.5.3. Полиморфный маркер rs386693509 гена CSF1R у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия

Анализируя частоту аллелей полиморфного варианта rs386693509 гена CSF1R, мы выявили, что 76,25 % женщин являлись носителями аллеля TC, а 23,75 % – аллеля CA. При анализе распределения генотипов изучаемого

полиморфизма выявлено, что 59,2 % обследованных женщин (71 чел.) являлись носителями генотипа TC/TC, 34,2 % (41 чел.) имели генотип TC/CA, а 6,6 % (8 чел.) – генотип CA/CA.

При изучении некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости от генотипа rs386693509 гена CSF1R не было выявлено различий по возрасту, виду бесплодия, исходам предыдущих беременностей и ИМТ (табл. 3.35).

Таблица 3.35

**Анализ распределения некоторых клинико-анамнестических данных в зависимости генотипа rs386693509 гена CSF1R**

| Показатель | Генотип CA/CA (n=8) | Генотип TC/CA (n=41) | Генотип TC/TC (n=71) |
|---|---|---|---|
| Возраст, годы Me($Q_{0,25}$–$Q_{0,75}$) | 31,5(28–32,5) | 33,0 (31–36) | 33,0 (30–36) |
| | $p_{1-2}$=0,069 685, $p_{1-3}$=0,166 580, $p_{2-3}$=0,605 577 | | |
| Вид бесплодия: первичное, n (%) вторичное, n (%) | 3 (37,5) 5 (62,5) | 15 (36,6) 26 (63,4) | 31 (43,7) 40 (56,3) |
| | cc=2, $\chi^2$ =0,578 164, p=0,748 951 | | |
| Исходы беременностей: ВМБ, n(%) мед.аборт, n(%) роды, n(%) самопроизвольный выкидыш, n(%) | 2 (25) 3 (37,5) 1 (12,5) 1 (12,5) | 9 (22) 8 (19,5) 8 (19,5) 3 (7,3) | 18 (25,4) 16(22,5) 11 (15,5) 12 (16,9) |
| | cc=8, $\chi$2 =4,001 630, p=0,856 976 | | |
| ИМТ: норма, n (%) избыточная масса, n (%) ожирение Iст., n (%) | 7 (87,5) 1 (12,5) - | 38 (92,7) 1 (2,4) 2 (4,9) | 62 (87,3) 4 (5,6) 5 (7) |
| | cc=4, $\chi^2$ =2,209 740, p=0,697 246 | | |

Проводя анализ частот распределения аллелей полиморфного маркера rs386693509, мы выявили, что в группе женщин с наступившей беременностью 38,8 % пациенток (15,5 чел.) являлись носителями аллеля CA,

в то время как в группе сравнения доминировало носительство аллеля TC – 83,8 % (67 чел.) (табл. 3.36). На основании расчета анализа шансов установлено, что носители аллеля CA имеют шанс забеременеть в результате процедуры ЭКО в 3,26 раза выше, чем носители аллеля TC.

Таблица 3.36

**Распределение частот аллелей и генотипов rs386693509 гена CSF1R в зависимости от исхода процедуры ЭКО у обследованных женщин**

| Аллели, генотипы | | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | $\chi^2$ | p | OR | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | знач. | 95% CI |
| Аллели | CA | 0,387 | 0,163 | 14,91 | 0,0001 | 3,26 | 1,76-6,03 |
| | TC | 0,613 | 0,837 | | | 0,31 | 0,17-0,57 |
| Генотипы | CA/CA | 0,025 | 0,088 | 39,21 | 0,00005 | 0,27 | 0,03-2,25 |
| | TC/CA | 0,725 | 0,150 | | | 14,94 | 5.92-37,73 |
| | TC/TC | 0,250 | 0,763 | | | 0,10 | 0,04-0,25 |

При анализе генотипов изучаемого полиморфизма выявлено, что большинство обследованных женщин из основной группы были носителями генотипа TC/CA – 72,5 % (29 чел.), носительство генотипов TC/TC и CA/CA встречалось реже – соответственно 25 % (10 чел.) и 2,5 % (1 чел.). В группе женщин с ненаступившей беременностью отмечалось несколько иное соотношение встречаемости генотипов: CA/CA – 8,8 % (7 чел.), TC/CA – 15 % (12 чел.), TC/TC – 76,2 % (61 чел.). Таким образом, генотип TC/CA выступает как условно прогностически благоприятный для наступления беременности в результате процедуры ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: носители данного генотипа имеют шанс забеременеть в 14,94 раза выше, чем носители других генотипов (см. табл. 3.36).

При анализе сывороточного содержания M-CSF в зависимости от носительства полиморфного варианта rs386693509 гена CSF1R было выявлено, что женщины – носители генотипа TC/TC имеют более высокую

концентрацию M-CSF, чем носители генотипов CA/CA и TC/CA (прил. Ж). Различий в содержании IL-1α, IL-1β и IL-1Ra не было выявлено.

У женщин основной группы уровень IL-1Ra был достоверно ниже у носителей генотипа TC/TC по сравнению с носителями генотипов TC/CA и CA/CA (p=0,023 870 и p=0,043 082 соответственно).

В ходе исследования также был проведен сравнительный анализ показателей гормонального статуса в зависимости от носительства генотипов гена M-CSF (прил. И). У носителей полиморфного варианта TC/TC уровень пролактина оказался достоверно выше, а прогестерона достоверно ниже, чем у носителей полиморфного варианта TC/CA. У женщин с генотипом CA/CA уровень ФСГ был достоверно выше, чем у пациенток с генотипом TC/CA.

При групповом сравнении не было выявлено достоверных отличий в содержании гипоталамо-гипофизарных и яичниковых гормонов в зависимости от носительства генотипов rs386693509 гена CSF1R. При межгрупповом сравнении установлено, что у женщин с благоприятным генотипом TC/CA из основной группы содержание прогестерона и тестостерона было выше, чем у женщин с этим же генотипом из группы сравнения. У носителей генотипа TC/TC из группы с ненаступившей беременностью содержание 17-OH было выше, чем у женщин с этим же генотипом из группы с благоприятным исходом процедуры.

Не было выявлено достоверных отличий в показателях толщины эндометрия и количества ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции, в зависимости от носительства генотипа rs386693509 гена CSF1R у всех обследованных женщин, а также при разделении на группы в зависимости от исхода процедуры (см. прил. И). При межгрупповом сравнении установлено, что у женщин с генотипом благоприятным генотипом TC/CA из основной группы количество ооцитов было достоверно ниже, чем у женщин с этим же генотипом из группы сравнения.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что аллель CA и генотип TC/CA выступают как условно прогностически благоприятные для наступления беременности в результате процедуры ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Женщины – носители аллеля CA и генотипа TC/CA имеют шанс забеременеть в результате ЭКО соответственно в 3,26 и 14,94 раза выше, чем носители других аллелей и генотипов. Носители генотипа TC/TC имеют более высокое содержание M-CSF в сыворотке крови, чем пациентки с генотипами CA/CA и TC/CA rs386693509 гена CSF1R. У женщин с успешной процедурой ЭКО уровень IL-1Ra был достоверно ниже у носителей генотипа TC/TC по сравнению с носителями генотипа TC/CA и CA/CA (p=0,023 870 и p=0,043 082 соответственно). Содержание пролактина, прогестерона и ФСГ достоверно отличалось у носителей разных генотипов rs386693509 гена CSF1R. При межгрупповом сравнении установлено, что у женщин с благоприятным генотипом TC/CA из основной группы содержание прогестерона и тестостерона было выше, а количество ооцитов, полученных при TVP – ниже, чем у женщин с этим же генотипом из группы сравнения.

Вероятно, полиморфный вариант TC/CA может рассматриваться как независимый прогностический маркер диагностики наступления беременности в результате процедуры ЭКО.

### 3.6. Общая прогностическая ценность изучаемых показателей в развитии ЭКО-индуцированной беременности

Учитывая вышеизложенное, с целью оценки вклада всех изучаемых показателей в прогнозирование ЭКО-индуцированной беременности нами мы рассчитали OR для каждого показателя (табл. 3.37).

Таблица 3.37

**Прогностическая ценность изучаемых показателей в развитии ЭКО-индуцированной беременности у обследованных женщин**

| Показатель | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=80) | $\chi^2$ | p | OR | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | знач. | 95% CI |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| **IL-1Ra** 122,6–200,0 пг/мл | 11 | 19 | 0,3 | 0,960028 | 1,218 | 0,51–2,89 |
| **IL-1β** 9,9–11,7 пг/мл | 12 | 18 | 0,9 | 0,825428 | 1,476 | 0,63–3,47 |
| **Ооциты (TVP)** 2–7 шт. | 13 | 17 | 1,8 | 0,179713 | 1,784 | 0,76–4,18 |
| **IL-1RN-VNTR** генотип 4,4 | 28 | 44 | 7,0 | 0,0718 | 1,9 | 0,85–4,28 |
| **IL-1RN-VNTR** аллель 4 | 34 | 59 | 2,69 | 0,02618 | 2,02 | 0,74–5,49 |
| **Эндометрий** 3,1–4,0 мм | 14 | 16 | 3,2 | 0,073638 | 2,154 | 0,92–5,04 |
| **IL-1α** 28,7–85,1 пг/мл | 17 | 13 | 12,6 | 0,0035 | 3,8 | 1,61–9,04 |
| **Пролактин** 144–291,5 мЕд/дл | 18 | 12 | 12,8 | 0,000347 | 4,636 | 1,93–11,1 |
| **M-CSF** 265,8–322,5 пг/мл | 18 | 12 | 12,8 | 0,000347 | 4,636 | 1,93–11,1 |
| **Ген IL-1α** генотип T/T | 18 | 12 | 12,8 | 0,000347 | 4,64 | 1,93–11,1 |
| **Прогестерон** 74,2–98,0 нмоль/л | 19 | 11 | 16,2 | 0,000057 | 5,675 | 2,33–13,8 |
| **Ген CSF1R** генотип del/G | 30 | 22 | 28,6 | 0,0001 | 7,91 | 3,32–18,8 |
| **Ген CSF1R** генотип TC/CA | 29 | 12 | 39,2 | 0,00005 | 14,94 | 5,92–37,7 |

На основе приведенных данных можно сделать вывод, что наибольший вклад в прогнозирование благоприятного исхода процедуры ЭКО вносят: IV квартиль сывороточного уровня IL-1α, I квартиль концентрации пролактина, II квартиль сывороточной концентрации M-CSF, генотип T/T rs1800587 гена IL-1α, IV квартиль уровня прогестерона, генотип TC/CA rs3693509 гена CSF1R, генотип del/G rs3216780 гена CSF1R. Для поиска сочетаний, обладающих максимальной прогностической значимостью, были изучены их комбинации.

Сочетание сывороточных концентраций прогестерона (74,2–98,0 пг/мл), пролактина (144,0–291,5 мЕд/дл) и толщины эндометрия 3,1–4,0 мм дает отношение шансов 1,0 (OR=0,3–1,2, p=0,021 484).

Сочетание генотипа T/T гена IL-1α и сывороточной концентрации IL-1α (28,7–85,1 пг/мл) дает отношение шансов 4,2 (OR=1,7–10,1, p=0,000 909).

Сочетание генотипа T/T гена IL-1α, генотипа TC/CA гена CSF1R, генотипа del/G гена CSF1R и сывороточной концентрации M-CSF (265,8–322,5 пг/мл), пролактина (144,0–291,5 мЕд/дл) и прогестерона (74,2–98,0 пг/мл) дает отношение шансов 4,8 (OR=1,1–17,2, p=0,001 893).

Сочетание генотипа T/T гена IL-1α, генотипа TC/CA гена CSF1R, генотипа del/G гена CSF1R и сывороточной концентрации M-CSF (265,8–322,5 пг/мл) и пролактина (144,0–291,5 мЕд/дл) дает отношение шансов 5,3 (OR=2,1–25,9, p=0,032 002).

Сочетание сывороточных концентраций IL-1α (28,7–85,1 пг/мл) и M-CSF (265,8–322,5 пг/мл), а также генотипа T/T гена IL-1α, генотипа TC/CA гена CSF1R, генотипа del/G гена CSF1R дает отношение шансов 8,8 (OR=0,95–81,4, p=0,023 747).

Сочетание сывороточной концентрации M-CSF (265,8–322,5 пг/мл), генотипа T/T гена IL-1α, генотипа TC/CA гена CSF1R, генотипа del/G гена CSF1R дает отношение шансов 11,3 (OR=1,3–100,2, p=0,007 686).

Сочетание генотипа TC/CA гена CSF1R, генотипа del/G гена CSF1R и сывороточной концентрации M-CSF (265,8–322,5 пг/мл) дает отношение шансов 17,1 (OR=4,6–63,8, p=0,000 000).

Сочетание генотипа T/T гена IL-1α, генотипа TC/CA гена CSF1R, генотипа del/G гена CSF1R дает ОШ 18,8 (OR=4,0–88,6, p=0,000 003).

Таким образом, можно сделать вывод, что максимально точный прогноз успешной процедуры ЭКО дает сочетание генетических маркеров гена IL-1α и гена CSF1R.

# ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема бесплодного брака продолжает занимать одно из ведущих мест среди важнейших задач практического здравоохранения и имеет не только медицинское, но и социальное значение. В подавляющем большинстве случаев бесплодие в супружеской паре приводит к нарушению психологического климата в семье, нарушению социальной адаптации пары и повышению числа разводов.

Среди форм женского бесплодия преобладает трубно-перитонеальная, диагностируемая в 40–50% случаев [31, 43, 69]. Воспалительные заболевания придатков матки специфической и неспецифической этиологии, оперативные вмешательства на органах малого таза, осложненные аборты и роды, различные лечебно-диагностические манипуляции являются причинами развития данной формы бесплодия. Изменения в маточных трубах приводят к их полной или частичной окклюзии, возникновению спаек и нарушению их сократительной функции, что влечет за собой нарушение транспорта яйцеклетки в полость матки.

Одним из перспективных направлений восстановления фертильности является использование методов вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе экстракорпорального оплодотворения. Однако, несмотря на высокую востребованность метода, его эффективность остается достаточно низкой – только около 30% эмбрионов, перенесенных в полости матки, успешно имплантируются [9, 38]. Одной из актуальных задач повышения эффективности ЭКО являются исследования, направленные на поиск современных прогностичеких критериев, использование которых на преконцептивном этапе позволит с высокой степенью достоверности оценить вероятность наступления беременности, избежать лишней эмоциональной и гормональной нагрузки, а также воздержаться от бесперспективного переноса эмбрионов.

Общеизвестно, что иммунокомпетентные клетки принимают участие в регуляции репродуктивной функции женщины [48, 50, 71, 72]. Преимущественно это обусловлено их способностью к продукции интерлейкинов, ростовых факторов и хемокинов. В настоящее время известны данные об особенностях цитокиновой регуляции плацентации, родовой деятельности и некоторых осложнений беременности (невынашивания, плацентарной недостаточности, гестоза) [25, 77, 78]. Отдельное направление иммунологии репродукции посвящено изучению ЭКО-индуцированной беременности.

Несмотря на проведенные исследования, направленные на изучение иммунных прогностических критериев эффективности программ ЭКО, поиск надежных маркеров, определяющих успешность процедуры, в настоящее время остается актуальной задачей. На сегодняшний день не выявлен универсальный фактор, определяющий успех процедуры, но были выделены группы факторов, нарушение экспрессии которых может приводить к снижению частоты имплантации эмбриона, такие как LIF, VEGF, GM-CSF и TGF-1 [46, 47, 86].

Целью нашего исследования была оценка роли цитокинов M-CSF, IL-1α, IL-1β, IL-1Ra и их генов в качестве наиболее специфичных и значимых иммуногенетических предикторов наступления беременности в программах ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием для разработки персонифицированного подхода к лечению и повышению эффективности процедуры. Для реализации поставленной цели было обследовано 120 женщин репродуктивного возраста, которые составили две группы: в основную группу вошли пациентки с наступившей беременностью после процедуры ЭКО (n=40), в группу сравнения – женщины, у которых беременность не наступила (n=80). Нами была проведена предварительная стандартизация исходных данных: все пациентки были сравнимы по данным анамнеза, имели только один фактор бесплодия, всем проводилось лечение

бесплодия с применением одинаковых протоколов стимуляции суперовуляции и были перенесены только морфологически качественные эмбрионы. Методики получения и обработки материала для выполнения исследования были одинаковыми для обеих групп женщин.

На первом этапе был проведен анализ клинико-анамнестических данных, который показал отсутствие достоверных различий у пациенток исследуемых групп. Средний возраст обследованных женщин составил 32,8±4,1 года. При анализе менструальной функции выявлено, что все пациентки имели регулярный менструальный цикл без значительных отклонений от нормы. У 75,8 % женщин выявлено своевременное начало менструальной функции.

Продолжительность бесплодия не различалась между группами и составила в среднем 5,3±3,5 года. При анализе репродуктивной функции было выявлено незначительное преобладание частоты встречаемости вторичного бесплодия (59,2 %) над первичным (40,8 %). У женщин с вторичным бесплодием наиболее частыми исходами предыдущих беременностей были внематочные беременности и искусственные аборты, на долю которых приходилось соответственно 45,1 % и 40,8 % случаев.

При анализе гинекологической заболеваемости выявлено, что 80,8 % женщин перенесли хроническое воспаление матки и/или придатков. Неопухолевые заболевания шейки матки отмечены в анамнезе у 35 % пациенток. Трубно-перитонеальный фактор бесплодия сопровождался спаечным процессом в малом тазу в 23,3 % наблюдений. Инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе обнаруживались у каждой пятой женщины (19,2 %). В структуре перенесенных оперативных вмешательств достоверных различий в исследуемых группах выявлено не было, однако отмечена высокая частота гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания, которые отмечены в анамнезе у 56,7 % женщин. В

преобладающем большинстве случаев (47,5 %) данная попытка ЭКО была второй в анамнезе.

При изучении экстрагенитальной патологии также не было выявлено различий между группами. Среднее значение индекса массы тела у обследуемых женщин составило 22,3±2,1. Избыточная масса диагностирована у 5,0 % женщин, ожирение I степени – у 6,7 %.

Таким образом, можно предположить, что клинико-анамнестические данные не вносят существенного вклада в развитие исхода ЭКО и не могут быть использованы в качестве предиктора эффективности процедуры.

На втором этапе исследования был проведен анализ гормонального статуса в менструальном цикле, предшествовавшем процедуре ЭКО. Нами не было выявлено отклонений от нормальных значений, однако в содержании прогестерона и пролактина были отмечены достоверные различия между группами.

Прогестерон – важнейший гормон, подготавливающий организм женщины к беременности и обеспечивающий ее нормальное течение. Он замедляет эстроген-индуцированную пролиферацию, стимулирует эндометриальные железы к синтезу слизи и подготавливает эндометрий к имплантации за счет разрыхления субгландулярной стромы [88]. Под влиянием прогестерона в ходе подготовки к имплантации эмбриона происходит увеличение синтеза ингибитора активации плазминогена I типа (PAI-1), тканевого фактора (TF), снижение уровня активатора плазмина, матриксных металлопротеаз и эндотелина-1, направленных на предотвращение образования геморрагий при инвазии трофобласта. Прогестерон оказывает защитное действие на эмбрион и матку за счет повышения порога возбудимости мышечных волокон матки [7, 20].

В проведенном исследовании у женщин из основной группы содержание прогестерона на 21-й день менструального цикла было достоверно выше, чем у женщин группы сравнения (p=0,000 013). Вероятно,

это может быть обусловлено прогестерон-зависимой иммуномодуляцией [89, 277], поскольку прогестерон через PIBF блокирует активность NK-клеток и Th1-цитокиновый ответ [67, 190, 235]. В свою очередь PIBF воздействует на фосфолипазу А2, вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты [277, 292]. Через блокирование дегрануляции NK-клеток PIBF ингибирует их цитотоксическую активность, вследствие чего иммунный ответ матери на эмбрион осуществляется по Th2-типу, при котором продуцируются регуляторные цитокины IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, LIF, TGFβ [145, 150, 296, 335].

В последние годы активно дискутируется вопрос о возможности использования уровня прогестерона в качестве предиктора эффективности процедуры ЭКО, однако данные исследователей неоднозначны. Известны сведения об ассоциации концентрации прогестерона в сыворотке крови в день введения триггера овуляции (ХГЧ) с вероятностью наступления беременности в циклах ЭКО [247, 288, 293, 290, 319, 320, 321, 340]. По данным авторов, преждевременный рост уровня прогестерона отрицательно коррелирует с живой рождаемостью при ЭКО [288], однако не оказывает влияния на качество ооцитов [165], а его влияние на рецептивность эндометрия при ЭКО остается спорным. В нашем исследовании, на основе расчета отношения шансов установлено, что женщины, имеющие концентрацию прогестерона от 74,2 до 98 нмоль/л, имеют шанс забеременеть в 5,7 раза выше, чем женщины с другими уровнями прогестерона (p=0,000 057).

Ряд исследователей рассматривают пролактин как стрессорный гормон, являющийся маркером общего соматического и/или репродуктивного здоровья женщины [19, 91]. Его содержание у всех обследованных также находилось в пределах нормальных значений, однако у пациенток с неэффективной процедурой ЭКО оно было выше, чем у женщин в основной группе. Вероятно, это может быть обусловлено тем, что при повышенном

уровне пролактина, угнетается производство лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и как следствие блокируется процесс созревания яйцеклетки. На основе расчета отношения шансов установлено, что женщины с концентрацей пролактина на 2-й день менструального цикла предшествовавшего процедуре ЭКО от 144,0 до 291,5 мЕд/дл, имеют шанс забеременеть в 4,6 раза выше, чем женщины с другими уровнями пролактина (p=0,000 347).

По сообщениям ряда авторов, были выявлены различия в содержании эстрадиола [97, 149, 208, 240] и тестостерона [47] у женщин с различными исходами процедуры ЭКО. Были высказаны предположения об их предикторной роли. Однако в настоящем исследовании различий в содержании вышеупомянутых гормонов выявлено не было.

Успешная имплантация во многом обусловлена качеством эмбриона и готовностью эндометрия, что необходимо для адгезии и инвазии бластоцисты в эндометрий. На следующем этапе исследования был проведен анализ толщины эндометрия на 2-й день менструального цикла предшествовавшего ЭКО, и количества ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции в протоколе ЭКО.

Одной из основных задач протокола ЭКО является получение большого количества жизнеспособных преовуляторных ооцитов за счет введения экзогенных гонадотропинов для дальнейшего их оплодотворения. У обследованных женщин были выявлены различия в количестве ооцитов, полученных при TVP. Так, у пациенток с эффективной процедурой ЭКО количество ооцитов, полученных при пункции, было достоверно выше, чем у женщин с неблагоприятным ее исходом. Данные авторов о связи количества ооцитов с результативностью ЭКО противоречивые. Согласно наблюдениям ряда исследователей, количество ооцитов положительно коррелирует с успехом ЭКО [285, 287, 323]. Однако в работе M. Thum с соавторами [349] сообщается, что женщины с различным количеством

ооцитов имели сходные шансы на клиническую беременность и рождение живого ребенка. На основе расчета отношения шансов установлено, что женщины, у которых при трансвагинальной пункции было получено от 2 до 7 ооцитов, имеют шанс забеременеть в 1,8 раза выше, чем другие пациентки, однако не был достигнут критерий достоверности (p=0,179 713).

В то же время важно оценивать и морфофункциональное состояние эндометрия, которое предопределяет возможность наступления беременности, благоприятное ее течение и завершение. Нарушение функции эндометрия может быть обусловлено как нарушениями функции яичников, так и структурными изменениями самого эндометрия, чаще всего воспалительного генеза [64]. В литературных данных дискутируется вопрос о наличии взаимосвязи между толщиной эндометрия и эффективностью процедуры ЭКО [99, 141, 171, 265, 304]. Большинство авторов пришли к выводу, что толщина эндометрия в «имплантационное окно» менее 7–8 мм и более 14–16 мм дает минимальные шансы на продуктивное зачатие. Однако исследований, посвященных прогностической роли толщины эндометрия на 2-й день менструального цикла предшествующего протоколу ЭКО, нами не было найдено. В проведенном исследовании у женщин с благоприятным исходом процедуры толщина эндометрия на 2-й день менструального цикла была достоверно ниже, чем у пациенток группы сравнения. На основе расчета отношения шансов установлено, что у женщин, имеющих толщину эндометрия на 2-й день менструального цикла от 3,1 до 4,0 мм, шанс забеременеть в 2,1 раза выше, чем у других пациенток, но критерий достоверности не был достигнут (p=0,073 638).

Для решения задач настоящего исследования в цикле, предшествующем проведению программы ЭКО, также был проведен анализ содержания цитокинов IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, M-CSF в сыворотке крови и изучены полиморфные маркеры rs1800587 (C/T) гена IL-1α, rs2234663 (2/4) гена IL-1RA, rs3693509 (TC/CA) и rs3216780 (del/G) гена CSF1R.

Наличие компонентов системы IL-1 в эндометрии человека [219, 326, 336], эмбрионах [309] и эмбрионально-материнском интерфейсе [167] было продемонстрировано другими авторами ранее. Отмечено, что экспрессия IL-1 значительно возрастает во время поздней секреторной фазы, когда происходит имплантация эмбриона [249]. Эти наблюдения показывают, что система IL-1 может играть ключевую роль в контроле и регулировании процесса имплантации эмбриона.

Полученные нами данные по содержанию IL-1 показали, что у женщин с эффективной процедурой ЭКО статистически значимо отличался уровень IL-1α, различий в содержании IL-1β и IL-1Ra между группами выявлено не было. Анализ литературных источников показал, что предыдущие исследования были в большей степени направлены на изучение роли в репродуктивных поцессах IL-1β и IL-1Ra, но не IL-1α. Вероятно, это может быть объяснено существующими представлениями о преимущественно локальной продукции IL-1α за счет преобладания его в мембранно-связанной форме [61, 74]. Однако данные последних лет указывают на обнаружение IL-1α в сыворотке при различных патологических состояниях [98, 100, 279, 345, 362]. M. Ahmad с соавторами [98] объясняют это различиями в методах обработки образцов и особенностями самих тест-систем различных производителей, поскольку не каждая из них способна обнаруживать все изоформы IL-1α.

У женщин с эффективной процедурой ЭКО уровень IL-1α был достоверно выше, чем у женщин группы сравнения (p = 0,038 178). На основе расчета отношения шансов было установлено, что женщины с концентрацией IL-1α в сыворотке от 28,7 до 85,1 пг/мл имеют шанс забеременеть в программе ЭКО в 3,8 раза выше, чем пациентки с другими уровнями данного цитокина (p=0,0035).

Полученные в настоящем исследовании данные о предикторной значимости IL-1α были подтверждены результатами молекулярно-

генетических исследований. Выявлено, что наибольшее количество женщин с ТПБ с благоприятным исходом процедуры ЭКО являлись носителями генотипа T/T rs1800587 5`нетранслируемой области гена IL-1α, в то время как в у пациенток с ненаступившей беременностью данный генотип встречался достоверно реже. Носители генотипа T/T имеют шанс забеременеть в результате ЭКО в 4,64 раза выше, чем женщины с другими генотипами (p=0,000 347).

Следует отметить, что в группе женщин с наступившей беременностью у носителей «благоприятного» генотипа T/T концентрация IL-1α в сыворотке крови была достоверно выше, чем у пациенток с генотипами C/C и C/T (p=0,0001, p=0,0001 соответственно), а у носителей генотипа C/C достоверно ниже, чем у женщин с генотипами C/T и T/T (p=0,0113 и p=0,0001 соответственно). Аналогичные результаты получены и в группе женщин с неблагоприятным исходом процедуры, что согласуется с данными других авторов об ассоциации генотипа T/T с повышенным уровнем продукции IL-1α [18].

Вероятно, предикторная роль IL-1α может быть объяснена гонадотропин-ХГЧ-индуцированной активацией продукции децидуального IL-1α [236], который действует паракринно путем связывания с IL-1R1, экспрессируемым трофобластом и регулирующим ММР-опосредованное вторжение и секрецию ХГЧ [147]. Под действием IL-1α в эндометриальных стромальных клетках происходит активация синтеза матриксных металлопротеиназ ММР-1, 2, 3, 7 и 9, необходимых для обширного ремоделирования внеклеточного матрикса (ECM) во время имплантации [209, 216, 230]. Полученные данные согласуются с исследованиями авторов [236], показавших, что в циклах ЭКО у женщин, имевших обнаруживаемую в сыворотке крови концентрацию IL-1α в день введения ХГЧ, был более высокий уровень имплантации, чем у тех, у кого он не обнаруживался.

Прогностическая ценность генотипа T/T гена IL-1α также заключается в существенной ассоциации с уровнем прогестерона. Выявлено, что у женщин – носителей генотипа T/T из основной группы содержание прогестерона было достоверно выше, чем у носителей генотипов C/T и C/C (p=0,000 001, p=0,040 727), более того, у женщин из группы сравнения наблюдалась такая же закономерность (p=0,000 001, p=0,000 001). Однако при сравнении содержания прогестерона у носителей генотипа T/T между группами в зависимости от исхода процедуры обнаружено, что у женщин с благоприятным исходом ЭКО содержание прогестерона было достоверно выше (p=0,000 122). В то же время у женщин этой группы при сравнении содержания эстрадиола достоверных различий между генотипами выявлено не было, однако его содержание у носителей генотипа T/T было достоверно выше, чем у носителей этого же генотипа из группы сравнения (p=0,045714), а у пациенток из группы сравнения с данным генотипом содержание эстрадиола было достоверно ниже, чем у носителей других генотипов внутри группы (p=0,023 983, p=0,029 697)

Известно, что успешная имплантация эмбриона зависит от достаточной рецептивности эндометрия. В свою очередь развитие эндометрия осуществляется преимущественно под действием эстрогена и прогестерона и зависит от содержания рецепторов половых гормонов в его тканях. По данным исследований, у женщин с наступившей беременностью после проведенной процедуры ЭКО отмечено повышение экспрессии рецепторов к эстрогену ER-α, ER-β, PR-α+β, PR-β в ткани эндометрия по сравнению с женщинами с неудачным исходом ЭКО [8]. Кроме того, известно, что уровень экспрессии PR-α, PR-β и PGRmC1 в клетках МПК и экспрессии гена PIBF значительно ниже у пациенток с безуспешной попыткой [90]. Согласно экспериментальным данным, в модели имплантации эстрадиол и прогестерон увеличивают экспрессию IL-1R [300]. При снижении уровня экспрессии

рецепторов к прогестерону и эстрадиолу снижается экспрессия рецепторов к IL-1R [75].

Полученные результаты могут быть объяснены следующим образом. Чем выше уровень прогестерона, тем выше экспрессия его рецепторов, тем выше экспрессия IL-1R, тем лучше IL-1α реализует свои биологические эффекты. Соответственно у женщин – носителей генотипа T/T лучше происходит процесс имплантации эмбриона за счет создания достаточного уровня воспалительной реакции. Вероятно, децидуальный IL-1α может действовать паракринно путем связывания с IL-1R1, экспрессируемым трофобластами, и регулировать MMP-опосредованное вторжение и секрецию HCG.

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 J. Szekeres-Bartho с соавторами [277, 335]. За счет связывания со своими специфическими мембранными рецепторами, они стимулируют выработку клетками эндометрия интегриновых молекул для адгезии бластоцисты, кроме того, сами эмбрионы продуцируют компоненты IL-1.

Таким образом, у женщин – носителей генотипа T/T из основной группы выявлено равномерное функционирование регулирующих факторов эндометрия (эстроген и прогестерон), в то время как у женщин с этим же генотипом из группы с ненаступившей беременностью отмечена недостаточность эстрогенов, что снижает экспрессию IL-1R, и даже несмотря на высокое содержание IL-α, он не может реализовать свои биологические функции в полном объеме. Таким образом, можно сделать заключение, что IL-1α является стероид-зависимым маркером эффективности программ ЭКО.

Полученные нами данные об отсутствии достоверных различий в содержании IL-1β в сыворотке крови женщин с различными исходами

процедуры ЭКО согласуются со сведениями авторов [48], изучавшими содержание IL-1β в аспирате секреции эндометрия.

Накопленные на сегодняшний день результаты исследований, посвященных предикторной роли IL-1β, неоднозначны. Согласно данным ряда авторов, гиперпродукция IL-1β ассоциирована с эктопической беременностью [166], а также с абортивным течением беременности после ЭКО [224, 232]. Авторы частично связывают это с IL-1β-индуцированной чрезмерной гиперактивацией ММР-2, 9, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса и агрессивной инвазии трофобласта. Тем не менее другими исследователями было обнаружено, что более высокую концентрацию IL-1β в фолликулярной жидкости имели женщины с наступившей беременностью, однако авторы указывают на отсутствие связи между IL-1β и морфологическим развитием эмбриона [363]. Это согласуется с данными авторов [151], изучавших влияние цитокина в супернатантах клеточных культур на развитие эмбриона.

IL-1Ra в литературных источниках чаще рассматривается как анти-имплантационный фактор, который может ингибировать связывание IL-1α и IL-1β с IL-1R1, и блокировать трансдукцию сигнала [115]. Так, C. Simon с соавторами [167] показали, что IL-1Ra у мышей предотвращал имплантацию эмбриона с помощью экспрессии альдегидов субъединиц α4, αv и β3 на эпителии эндометрия [176].

В проведенном нами исследовании концентрация IL-1Ra у женщин с различными исходами процедуры ЭКО была сопоставима (p=0,687 625). Материалы других авторов, посвященные предикторной роли IL-1Ra в программе ЭКО, немногочисленны и носят противоречивый характер [167, 227]. Согласно данным C. Simon с соавторами [167], нарушение имплантации может быть в значительной степени обусловлено появлением максимальной продукции IL-1Ra в этот период.

Проводя анализ распределения частот аллелей полиморфного маркера IL1RN-VNTR, мы выявили, что в группе с наступившей беременностью наибольший процент женщин являлись носителями аллеля 4. На основании расчета анализа шансов установлено, что носители аллеля 4 гена IL1RN-VNTR имеют шанс забеременеть в результате процедуры ЭКО в 2 раза выше, чем носители других аллелей (p=0,026 180). При анализе распределения генотипов изучаемого полиморфизма выявлено, что наибольший процент женщин как из основной группы, так и из группы сравнения были носителями генотипа 4,4. Расчет анализа шансов свидетельствует, что носительство этого IL1RN-VNTR имеет низкое прогностическое значение для определения исхода ЭКО (1,9 раза) (p=0,0718). Полученные результаты согласуются с данными авторов [226], продемонстрировавших, что аллель 2 ассоциирован с плохим прогнозом наступления беременности после процедуры ЭКО.

В настоящее время установлено значение M-CSF в функционировании репродуктивной системы женщины, однако в литературных источниках нет точных данных об использовании этого цитокина в качестве предиктора эффективной процедуры ЭКО. В нашем исследовании была определена концентрация M-CSF – 265,8–322,1 пг/мл, позволяющая на преконцептивном этапе прогнозировать максимальную вероятность наступления беременности в результате процедуры ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (p=0,000 347). Полученные результаты согласуются с данными авторов, продемонстрировавших, что уровень M-CSF изменяется в течение цикла ЭКО, а после инъекции ХГЧ концентрация M-CSF отличается у женщин с разным исходом процедуры [130].

Известно, что ооциты, децидуальные и трофобластные клетки, а также сам эмбрион во время имплантации экспрессируют CSF1R [196]. Вероятно, наличие CSF-1 и CSF1R на фетоматериальном интерфейсе человека предполагает, что CSF-1 может участвовать в аутокринных и/или

паракринных взаимодействиях, которые могут регулировать трофобласт и/или функции децидуальных клеток.

В проведенном исследовании сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов полиморфизмов rs386693509 и rs3216780гена c-fms показал, что большинство обследованных женщин из основной группы были носителями генотипов TC/CA и del/G, в группе женщин с ненаступившей беременностью доминировали генотипы TC/TC и del/del. Расчет отношения шансов показал, что генотипы TC/CA и del/G выступают как условно прогностически благоприятными для наступления беременности в результате процедуры ЭКО у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием: женщины носители данных генотипов имеют шанс забеременеть в результате ЭКО в 14,94 и в 7,9 раза выше, чем носители других генотипов (p=0,00005, p=0,0001 соответственно).

Полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов оказывает влияние на сывороточный уровень цитокинов, что в свою очередь оказывает эффект на реализацию их биологических функций. В работе впервые выявлена зависимость сывороточного содержания M-CSF от носительства генотипа rs386693509 гена c-fms. Вероятно, это может быть обусловлено чувствительностью самого рецептора CSF1R. Взаимодействие лиганда и рецептора – сложный процесс, в основе которого лежит каскад последовательных реакций аутофосфорилирования, перекрестного фосфорилирования близлежащих к рецептору эффектных молекул. Стоит также отметить, что медиана концентрации M-CSF, выявленная для носителей генотипа TC/CA rs386693509 гена c-fms, соответствует II квартилю уровня M-CSF, также ассоциированным с благоприятным исходом процедуры ЭКО.

На наш взгляд, предикторная роль M-CSF может быть обьяснена в первую очередь полиморфизмом гена его рецептора, обусловливающим чувствительность CSF1R, посредством которого он реализует свои

биологические функции. При взаимодействии M-CSF с первыми тремя иммуноглобулиновыми доменами происходит димеризация рецептора, приводящая к быстрому фосфорилированию тирозиновых остатков и запуску механизма передачи сигнала к ядру клетки [26, 252]. Вероятно, также это может быть обусловлено более продолжительной экспрессией рецептора на поверхности клеток при полиморфных вариантах TC/CA rs386693509 и del/G rs3216780 гена CSF1R, способствующей стимулированию роста клеток EVT [160], более быстрой васкуляризации плаценты и ангиопротективному действию.

Различия в содержании гормонов в зависимости от носительства генотипов полиморфных маркеров rs386693509 и rs3216780 гена CSF1R, вероятно, могут указывать на независимость данного фактора в качестве маркера эффективности программ ЭКО.

Отсутствие взаимосвязи между прогностически «благоприятными» цитокинами IL-1α и M-CSF как при межгрупповом, так и при внутригрупповом анализе, вероятно, указывается на их независимость.

Для успешной имплантации необходимо, чтобы эндометрий претерпел определенную последовательность дифференцировки, контролируемую стероидами яичников, и чтобы бластоциста достигла точной стадии активации. В процессе наступления беременности важную роль играет как иммунная, так и эндокринная система, бесспорно, взаимосвязанные между собой. В связи с этим нами был проведен корреляционный анализ между содержанием IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, M-CSF в сыворотке крови у женщин с ТПБ и уровнем гипоталамо-гипофизарных и яичниковых гормонов.

У женщин с наступившей в ходе проведенного ЭКО беременностью обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем гипофизарных гормонов – ЛГ, пролактина и IL-1α, кортизола и IL-1β.

В норме существует отрицательная обратная связь между антивоспалительным гормоном (кортизол) и провоспалительным цитокином

(IL-1), обеспечивающая «сдерживание» активности иммуновоспалительных процессов. Вероятно, полученные результаты могут быть объяснены так: у женщин с эффективной процедурой ЭКО при повышении IL-1α увеличивается концентрация пролактина, который действует на кору надпочечников за счёт повышения под его влиянием активности моноаминооксидазы, в результате чего в надпочечниках снижается концентрация адреналина и как следствие ингибируется биосинтез глюкокортикоидов (кортизола). Уменьшение концентрации адреналина приводит к снижению высвобождения ГнРГ, приводящему к активации синтеза и высвобождения ЛГ и ФСГ, которые стимулируют IL-1α. В то же время при снижении уровня кортизола уменьшается количество IL-1β, что, вероятно, приводит к стимуляции секреции IL-1α в макрофагах и активации иммунного ответа, необходимого для сопровождения овуляции и успешной имплантации эмбриона. [213, 270, 271].

ЛГ синтезируется гонадотропными клетками аденогипофиза и играет важную роль в развитии яичниковых фолликулов. Таким образом, полученная в исследовании корреляция между ЛГ и IL-1α, вероятно, указывает на участие цитокина в развитии яичниковых фолликулов и овуляции. Так как ЛГ стимулирует образование андрогенов (предшественников эстрогенов) в тека-клетках, совместно с ФСГ способствует разрыву Граафова пузырька и овуляции, ремоделированию гранулезных клеток в процессе лютеинизации, синтезу прогестерона в желтом теле [126, 245]. Эти предположения косвенно подтверждаются полученными данными о корреляции IL-1 с гормонами яичника.

Известно, что синтезируемые иммунокомпетентными клетками ростовые факторы и цитокины вовлечены в рост и развитие фолликула, стимулируют пролиферацию и ингибируют апоптоз клеток гранулезы, принимают участие в продукции стероидных гормонов яичника. Воздействие

половых стероидных гормонов на органы и ткани иммунной системы обеспечивается рецепторно-опосредованным путем.

Вероятно, полученные данные о связи IL-1α, IL-1Ra со стероидными гормонами яичников (IL-1α с прогестероном, 17-ОН, ДГЭАС, IL-1Ra с тестостероном) могут быть объяснены тем, что ввиду регулярных циклических процессов в яичнике овариальный фолликул является местом воспалительных реакций, а клетки яичника могут выступать в качестве как источников, так и мишеней для IL-1α. Согласно исследованиям зарубежных авторов, в яичниках нескольких видов млекопитающих функционируют участки синтеза IL-1α в ооците, гранулезных и тека-клетках [264]. Данные, полученные K. G. Osteen с соавторами [216], 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.

Таким образом, полученные результаты показывают, что уровень прогестерона взаимосвязан не только с сывороточной концентрацией IL-1α, но и с носительством полиморфного варианта rs1800587 (C/T) его гена.

Полученные результаты согласуются с данными M. De Los Santos с соавторами [309], которые при обследовании женщин, участвующих в ЭКО, выявили, что скопления фолликулярных клеток экспрессируют мРНК IL-1α и IL-1β. Более того, согласно исследованиям C. Simon с соавторами [167], во время преовуляторного созревания, после повышения ЛГ или инъекции ХГЧ высокие уровни IL-1α и IL-1β наблюдаются в фолликулярных клетках. IL-1Ra был обнаружен в яичниках человека, а также в макрофагах фолликулярных аспиратов, что указывает на его участие в регуляции гормонального действия IL-1 на уровне яичников [117, 199, 236].

Важную роль в наступлении беременности при проведении вспомогательных репродуктивных технологий играет количество ооцитов,

полученных при помощи трансвагинальной пункции. Известно, что IL-1α играет важную роль в физиологии яичников [343]. В группе женщин с наступившей беременностью выявлена положительная корреляция между IL-1α и количеством ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции. Данное обстоятельство может быть связано с влиянием IL-1α на синтез проапоптических белков Bax и PARP в зернистых клетках и ооцитах [221].

Выявленная в исследовании корреляция между количеством ооцитов при трансвагинальной пункции и концентрацией M-CSF в сыворотке крови у женщин с благоприятным исходом процедуры ЭКО (r=0,332 064, p=0,036 316), вероятно, может быть объяснена высоким содержанием макрофагов в тканях яичника. Кроме того, гранулезные клетки, количество которых закономерно возрастает при росте нескольких фолликулов во время стимуляции яичников в цикле ЭКО, могут секретировать M-CSF [148]. Полученные данные согласуются с исследованиями Z. Wei с соавторами [357], изучавшими стимулирующее действие M-CSF на развитие фолликулов. Вероятно, реализация биологических эффектов M-CSF на гранулезные клетки частично может быть обусловлена активацией сигнальных путей протеинкиназ JNK и p38 [357].

Заслуживает внимания тот факт, что сочетание изучаемых показателей имеет большую прогностическую значимость, чем использование только одного маркера. Так, максимальную прогностическую ценность имеет сочетание следующих генетических маркеров: генотип T/T гена IL-1α, генотип TC/CA гена CSF1R, генотип del/G гена CSF1R, при которых шанс благоприятного исхода ЭКО составляет 18,8 (OR=4,0–88,6, p=0,000 003).

Таким образом, результаты работы подтверждают важную роль IL-1 и M-CSF в реализации репродуктивной функции женщины. В данном исследовании показано, что сывороточная концентрация IL-1α и M-CSF, генотип T/T полиморфного маркера rs1800587(C/T) гена IL-1α, генотип TC/CA полиморфного маркера rs3693509 (TC/CA) гена CSF1R и генотип

del/G полиморфного маркера rs3216780(Del/G) гена CSF1R имеют предиктивную значимость в плане наступления беременности в результате процедуры ЭКО на преконцептивном этапе, а максимальную прогностическую значимость имеет сочетание генетических маркеров: генотип T/T гена IL-1α, генотип TC/CA гена CSF1R, генотип del/G гена CSF1R.

В заключение необходимо отметить, что до настоящего времени нет полного понимания характера взаимодействий между факторами, участвующими в процессе имплантации эмбриона и последующем развитии беременности в программе ЭКО. Более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе формирования рецептивности эндометрия и имплантации, даст возможность оптимизировать подходы к индивидуальной стратегии лечения бесплодия методами ВРТ, что закономерно приведет к повышению их результативности.

Полученные результаты не только дополняют имеющиеся представления о вкладе как самих цитокинов, так и полиморфизма генов в развитии ЭКО-ндуцированной беременности, но и являются фундаментом для разработки методов диагностики эффективности программ ЭКО. Помимо этого, полученные результаты могут служить теоретической базой в вопросах фармакогеномики при оптимизации средств фармакотерапии в «персонифицированной медицине».

В дальнейшем на основе полученных результатов планируется исследовать механизмы молекулярных взаимодействий и сигнальных путей и осуществить поиск других иммуногенетических предиктивных маркеров эффективности программы ЭКО. Совокупность полученных сведений может быть использована в составлении диагностической панели прогнозирования эффективности программы ЭКО. Также планируется оценить влияние роль исследованных маркеров не только при трубно-перитонеальном бесплодии,

но и при других его формах, сравнить полученные данные, оценить влияние этих маркеров на применение различных терапевтических средств.

## ВЫВОДЫ

1. Уженщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием с разными исходами процедуры ЭКО концентрации IL-1α в сыворотке крови имели существенные различия, так у пациенток с эффективно выполненной процедурой ЭКО уровень IL-1α был достоверно выше, чем у женщин с неэффективной процедурой (p=0,038178). У этих же пациенток, различий в концентрациях IL-1β, IL-1Ra и M-CSF не наблюдалось.

2. Установлено, что наличие в крови бесплодных женщин IL-1α в концентрациях от 28,7 до 85,1пг/мл и M-CSF в концентрациях от 265,8 до 322,1 пг/мл свидетельствует о возможности успешного проведения ЭКО. Эффективность данной процедуры не связана с уровнем в их крови IL-1β и IL-1Ra.

3. У женщин с различными исходами ЭКО распределение частот генотипов полиморфных маркеров rs1800587 (C/T) гена IL-1α, rs386693509 (CA/TC) и rs3216780 (del/G) гена CSF1R, существенно различалось, при этом различий в распределении генотипов полиморфного маркера rs2234663 (2/4) гена IL-1Ra, которые имели бы связь с исходом процедуры ЭКО, не установлено.

4. Гомозиготный вариант T/T rs1800587 гена IL-1α, гетерозиготные варианты TC/CA rs3693509 и del/G rs3216780 гена CSF1R ассоциированы с эффективной процедурой ЭКО, для IL-1Ra полиморфных вариантов, ассоциированных с эффективностью проведения ЭКО, не выявлено.

5. Полиморфный вариант T/T rs1800587 гена IL-1α ассоциирован с высоким, а полиморфный вариант C/C - с низким содержанием IL-1α в крови женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Полиморфный вариант TC/TC rs386693509 гена CSF1R ассоциирован с высоким содержанием M-CSF в сыворотке крови этих больных.

6. Максимальная прогностическая ценность благоприятного исхода процедуры ЭКО связана с сочетанием генотипов T/T rs1800587 гена IL-1α, TC/CA rs3693509 и del/G rs3216780 гена CSF1R.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексе проведения иммунодиагностики больным с трубно-перитонеальным бесплодием с целью отбора в программу ЭКО, наиболее целесообразным является определение в сыворотке крови содержания IL-1α, M-CSF и полиморфизм генов rs1800587 (C/T) гена IL-1α, rs386693509 (CA/TC) и rs3216780 (del/G) гена CSF1R.

2. С целью расширения методологических подходов для отбора в программу ЭКО, предлагается использовать выявленные иммуногенетические маркеры.

3. Для повышения знаний о значимости программ ЭКО, предлагается использование в учебном процессе медицинских вузов занятий, в которых разъяснялась бы важная роль иммуногенетических факторов в прогнозе проведения ЭКО.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АМГ – антимюллеров гормон

ВМБ – внематочная беременность

ВПГ – вирус простого герпеса

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ – гонадотропин релизинг гормон

ДГЭАС – дегидроэпиандростерона сульфат

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МПК – мононуклеары периферической крови

ПЦР – полимеразая цепная реакция

ОТ-ПЦР – полимеразая цепная реакция с обратной транскрипцией

РАРЧ – Российская ассоциация репродукции человека

17-ОН – 17-гидроксипрогестерон

СДГ– сукцинатдегидрогеназа

Т3 – трийодтиронин

ТПБ – трубно-перитонеальное бесплодие

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

c-fms - рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора

CSF1 - макрофагальный колониестимулирующий фактор

CSF1R – рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора

ECM – внеклеточный матрикс

ERK - extracellular signal-regulated kinase

EVT – экстравальпийный трофобласт

IL – интерлейкин

IL-1R1 – рецептор IL-1 1 типа

IL-1R2 – рецептор IL-1 2 типа

IL-1RA – рецепторный антагонист IL-1

MARK – митоген-активируемая протеинкиназа

M-CSF – макрофагальный-колониестимулирующий фактор

MMP – матриксные металлопротеиназы

PIBF – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор

SIGIRR – single Ig IL-1R related molecule

TLR – Toll-like receptor

TVP – трансвагинальная пункция

TNFα – фактор некроза опухоли-α

uNK-клетки – маточные NK-клетки

Приложение А

**Изучаемые цитокины в зависимости от генотипа IL-1α у обследованных женщин, Me (Q0,25 –Q0,75)**

| Показатель | Генотип Т/Т (1) | | Генотип С/Т (2) | | Генотип С/С (3) | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ЭКО + (4) | ЭКО – (5) | ЭКО + (6) | ЭКО –(7) | ЭКО + (8) | ЭКО – (9) | |
| IL-1α, (пг/мл) | 49,2 (33,2-70,4) | | 14,5 (7,0-20,0) | | 4,1 (2,8-8,0) | | $p_{4-6}$=0,0001, $p_{4-8}$=0,0001, $p_{6-8}$=0,0113, $p_{5-7}$=0,0001, $p_{7-9}$=0,0001, $p_{5-9}$=0,0001 |
| | 47,6 (31-62,2) | 59,7 (36-82,7) | 14,4 (2,8-25) | 14,8 (7,8-18) | 5,2 (2-8) | 5,7 (2,8-8) | |
| | $p_{1-2}$=0,0000, $p_{1-3}$=0,0000, $p_{2-3}$=0,0000, $p_{4-5}$=0,1326, $p_{6-7}$=0,8593, $p_{8-9}$=0,5673 | | | | | | |
| IL-1β, пг/мл | 8,2 (7,7-10,1) | | 9,8 (8,4-11,9) | | 10,4 (8,4-12,7) | | $p_{4-6}$=0,021624,$p_{4-8}$=0,067408, $p_{6-8}$=0,838311,$p_{5-7}$=0,409959, $p_{7-9}$=0,492703, $p_{5-9}$=0,1164 |
| | 8,7 (7,7-10,1) | 8,2 (7,7-10,7) | 11,5 (10,5-12,0) | 9,8 (8,1-10,6) | 10,1 (8,7-12,6) | 10,7 (8,5-12,7) | |
| | $p_{1-2}$=0,3087215,$p_{1-3}$=0,011988, $p_{2-3}$=0,472723, $p_{4-5}$=0,889846,$p_{6-7}$=0,581538, $p_{8-9}$=0,709780 | | | | | | |
| IL-RA, пг/мл | 122,6 (68,8-190,0) | | 122,5 (77,6-226,3) | | 135,0 (81,4-203,0) | | $p_{4-6}$=0,759750,$p_{4-8}$=0,404688, $p_{6-8}$=0,303890,$p_{5-7}$=0,345724, $p_{7-9}$=0,831389,$p_{5-9}$=0,232869 |
| | 127,4 (30,3-204,3) | 122,6 (100-165,0) | 102,7 (86,3-154,8) | 126,9 (71,3-244,4) | 166,3 (128-200,5) | 113,5 (69,0-213,8) | |
| | $p_{1-2}$=0,469260,$p_{1-3}$=0,219168, $p_{2-3}$=0,535776, $p_{4-5}$=0,625538,$p_{6-7}$=0,462867, $p_{8-9}$=0,838907 | | | | | | |
| M-CSF, пг/мл | 336,9 (296,8-429,2) | | 316,9 (241,1-463,3) | | 319,5 (254,8-407,1) | | $p_{4-6}$=0,499143,$p_{4-8}$=0,423954, $p_{6-8}$=0,912936,$p_{5-7}$=0,790030, $p_{7-9}$=0,976394, $p_{5-9}$=0,796047 |
| | 309,6 (274,1-399,1) | 356,8 (320,6-439,3) | 305,1 (245,5-318) | 355,9 (232,8-488,1) | 293,2 (263,1-319,5) | 347,7 (252,1-431,2) | |
| | $p_{1-2}$=0,807713,$p_{1-3}$=0,777796, $p_{2-3}$=0,977194, $p_{4-5}$=0,570720, $p_{6-7}$=0,355084, $p_{8-9}$=0,244327 | | | | | | |

Приложение Б

**Изучаемые показатели в зависимости от генотипа IL-1α у обследованных женщин, Me (Q0,25 –Q0,75)**

| Показатель | Генотип Т/Т (1) | | Генотип С/Т (2) | | Генотип С/С (3) | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ЭКО + (4) | ЭКО – (5) | ЭКО + (6) | ЭКО – (7) | ЭКО + (8) | ЭКО – (9) | |
| ФСГ, мМЕ/мл | 8,1 (7,5-9,1) | | 7,7 (6,0-9,0) | | 8,2 (7,6-8,9) | | $p_{4-6}$=0,00455, $p_{4-8}$=0,178715, $p_{6-8}$=0,064197,$p_{5-7}$=0,912604, $p_{7-9}$=0,575414, $p_{5-9}$=0,634123 |
| | 8,5 (7,5-9,1) | 8,0 (7,3-8,6) | 6,6 (6,1-7,7) | 7,9 (5,9-10,0) | 8,2 (7,4-8,8) | 8,2 (7,7-9,6) | |
| | $p_{1-2}$=0,382775, $p_{1-3}$=0,984252, $p_{2-3}$=0,342583, $p_{4-5}$=0,541305,$p_{6-7}$=0,110598, $p_{8-9}$=0,277041 | | | | | | |
| ЛГ, мМЕ/мл | 5,7 (4,0-6,9) | | 5,5 (4,2-5,9) | | 4,5 (3,4-5,1) | | $p_{4-6}$=0,011401,$p_{4-8}$=0,007020, $p_{6-8}$=0,832321,$p_{5-7}$=0,109157, $p_{7-9}$=0,837614,$p_{5-9}$=0,009334, |
| | 6,5 (5,7-7,4) | 4,0 (3,7-4,9) | 5,3 (3,0-5,6) | 5,6 (4,4-6,6) | 4,5 (4,9-5,4) | 4,3 (3,3-5,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,747502,$p_{1-3}$=0,002627, $p_{2-3}$=0,012411, $p_{4-5}$=0,001356,$p_{6-7}$=0,289556, $p_{8-9}$=0,561036 | | | | | | |
| Пролактин, мЕд/мл | 363,2 (294-420) | | 395 (302-441) | | 351 (226-385) | | $p_{4-6}$=0,210000,$p_{4-8}$=0,001757, $p_{6-8}$=0,000014,$p_{5-7}$=0,432531, $p_{7-9}$=0,081032, $p_{5-9}$=0,112726 |
| | 359,5 (237-380) | 389,5 (320,5-566) | 301 (298-309) | 407,5 (375-447,5) | 222,5 (202-241,5) | 366,5 (332-401,5) | |
| | $p_{1-2}$=0,823350,$p_{1-3}$=0,044720, $p_{2-3}$=0,024634, $p_{4-5}$=0,110539, $p_{6-7}$=0,002268, $p_{8-9}$=0,000196 | | | | | | |
| Кортизол, нмоль/л | 421 (362-483) | | 439,5 (400-470) | | 445 (405,5-498) | | $p_{4-6}$=0,981634,$p_{4-8}$=0,563582, $p_{6-8}$=0,308953,$p_{5-7}$=0,438451, $p_{7-9}$=0,689955, $p_{5-9}$=0,667301 |
| | 423 (357-492) | 417,5 (406,5-464) | 427 (418-439) | 449 (400-499) | 417,5 (401,5-498) | 455 (412,5-495) | |
| | $p_{1-2}$=0,287923,$p_{1-3}$=0,390270, $p_{2-3}$=0,842890, $p_{4-5}$=0,728691, $p_{6-7}$=0,281212, $p_{8-9}$=0,871310 | | | | | | |
| Эстрадиол, пг/мл | 33,7 (25,6-46,6) | | 35,1 (26,3-48,3) | | 41,1 (31,8-49,8) | | $p_{4-6}$=0,439242,$p_{4-8}$=0,839778, $p_{6-8}$=0,294441,$p_{5-7}$=0,023983, $p_{7-9}$=0,029697, $p_{5-9}$=0,503075 |
| | 38,7 (25,6-59,1) | 32,6 (25,7-37,3) | 27,6 (16,6-48,3) | 35,1 (32,2-48,4) | 41,1 (39,6-47,1) | 41,1 (30,5-49,8) | |
| | $p_{1-2}$=0,689106,$p_{1-3}$=0,184140, $p_{2-3}$=0,261245, $p_{4-5}$=0,045714, $p_{6-7}$=0,580113, $p_{8-9}$=0,749944 | | | | | | |
| 17-ОН, нмоль/л | 2,2 (1,1-3,5) | | 2,3 (1,2-2,8) | | 1, (1,0-2,6) | | $p_{4-6}$=0,018193,$p_{4-8}$=0,276931, $p_{6-8}$=0,394398,$p_{5-7}$=0,000001, $p_{7-9}$=0,000003, $p_{5-9}$=0,524071 |
| | 1,2 (1,0-2,0) | 3,6 (3,4-4,1) | 1,0 (0,8-1,2) | 2,4 (1,9-2,9) | 0,7 (0,6-0,9) | 2,1 (1,6-3,1) | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $p_{1-2}$=0,200758,$p_{1-3}$=0,550725, $p_{2-3}$=0,396352, $p_{4-5}$=0,000000, $p_{6-7}$=0,000001, $p_{8-9}$=0,159322 | | | | | | |
| Прогестерон , нмоль/л | 76 (62-86) | | 15 (10-17) | | 62,5 (46-76,8) | | $p_{4-6}$=0,000001,$p_{4-8}$=0,040727, $p_{6-8}$=0,000001,$p_{5-7}$=0,000001, $p_{7-9}$=0,034267,$p_{5-9}$=0,000001 |
| | 83,5 (79-92) | 62,5 (58,8-70,5) | 24,3 (21-27) | 13,5 (9,5-15,5) | 71,5 (68,5-75,5) | 55 (40,5-80,8) | |
| | $p_{1-2}$=0,000000, $p_{1-3}$=0,004240, $p_{2-3}$=0,000000, $p_{4-5}$=0,000122, $p_{6-7}$=0,000000, $p_{8-9}$=0,034564 | | | | | | |
| Тестостерон, нмоль/л | 1,9 (1,6-2,0) | | 1,7 (1,0-2,0) | | 1,6 (1,3-2,4) | | $p_{4-6}$=0,194568,$p_{4-8}$=0,012071, $p_{6-8}$=0,000288,$p_{5-7}$=0,671828, $p_{7-9}$=0,036014, $p_{5-9}$=0,078799 |
| | 1,9 (1,2-2,0) | 2,0 (1,8-2,0) | 1,8 (1,0-2,0) | 1,7 (1,3-2,3) | 2,5 (2,4-2,9) | 1,5 (1,2-1,7) | |
| | $p_{1-2}$=0,421281,$p_{1-3}$=0,547972, $p_{2-3}$=0,806434, $p_{4-5}$=0,723600, $p_{6-7}$=0,177252, $p_{8-9}$=0,000006 | | | | | | |
| ДГЭАС, мкг/дл | 1,8 (1,7-1,9) | | 1,7 (1,6-2,0) | | 1,7 (1,5-2,0) | | $p_{4-6}$=0,004598,$p_{4-8}$=0,073607, $p_{6-8}$=0,808572,$p_{5-7}$=0,085726, $p_{7-9}$=0,142658, $p_{5-9}$=0,556254 |
| | 1,8 (1,7-2,0) | 1,7 (1,2-1,9) | 1,7 (1,6-1,7) | 2,0 (1,6-2,3) | 1,8 (1,6-1,8) | 1,7 (1,5-2,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,195688,$p_{1-3}$=0,172687, $p_{2-3}$=0,557680, $p_{4-5}$=0,034087, $p_{6-7}$=0,222735, $p_{8-9}$=0,259908 | | | | | | |
| АМГ, нг/мл | 2,2 (1,7-2,5) | | 2,5 (1,8-3,5) | | 2,5 (1,6-3,1) | | $p_{4-6}$=0,000000,$p_{4-8}$=0,000000, $p_{6-8}$=0,000000,$p_{5-7}$=0,487960, $p_{7-9}$=0,032728, $p_{5-9}$=0,013645 |
| | 2,3 (2,1-2,4) | 1,6 (1,4-3,4) | 3,6 (3,5-3,8) | 2,3 (1,8-2,5) | 1,6 (1,5-1,7) | 2,8 (2,1-3,3) | |
| | $p_{1-2}$=0,026994,$p_{1-3}$=0,106867, $p_{2-3}$=0,796955, $p_{4-5}$=0,542917, $p_{6-7}$=0,000004, $p_{8-9}$=0,000143 | | | | | | |
| Количество ооцитов при пункции, (n) | 10,0 (8,0-12,0) | | 13,0 (10,0-14,0) | | 8,0 (5,0-10,0) | | $p_{4-6}$=0,180148,$p_{4-8}$=0,000035, $p_{6-8}$=0,018508,$p_{5-7}$=0,035570, $p_{7-9}$=0,852072, $p_{5-9}$=0,013675 |
| | 10,0 (8-13) | 10,5 (6-11) | 9,0 (5,5-13) | 13,0 (6,8-18) | 5,5 (3-6) | 9,0 (5-12) | |
| | $p_{1-2}$=0,072141,$p_{1-3}$=0,19782,$p_{2-3}$=0,003050$p_{4-5}$=0,832142, $p_{6-7}$=0,006775, $p_{8-9}$=0,010130 | | | | | | |
| Толщина эндометрия, (мм) | 4,0 (3,0-4,7) | | 4,2 (4,0-5,0) | | 4,0 (3,2-5,1) | | $p_{4-6}$=0,256991,$p_{4-8}$=0,650248, $p_{6-8}$=0,479518, $p_{5-7}$=0,5757, $p_{7-9}$=0,2627, $p_{5-9}$=0,7454 |
| | 3,3 (2,5-4,0) | 4,4 (3,0-5,15) | 4,8 (3,2-5,0) | 4,1 (3,0-5,0) | 34,0 (2,9-4,5) | 4,9 (3,0-6,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,495511,$p_{1-3}$=0,191466, $p_{2-3}$=0,350290, $p_{4-5}$=0,114703,$p_{6-7}$=0,982772, $p_{8-9}$=0,129908 | | | | | | |

Приложение В

**Содержание изучаемых цитокинов в зависимости от носительства полиморфного варианта IL1RN-VNTR, Me (Q0,25 –Q0,75)**

| Показатель | Генотип 2,2 (1) | | Генотип 2,4 (2) | | Генотип 4,4 (3) | | Генотип 4,5 (4) | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ЭКО + (5) | ЭКО – (6) | ЭКО + (7) | ЭКО – (8) | ЭКО + (9) | ЭКО – (10) | ЭКО + (11) | ЭКО – (12) | |
| IL-1Ra, пг/мл | 134,4 (103,8-332,5) | | 138,8 (87,8-244,4) | | 125,5 (67,2-186,3) | | 140,6 (68,8-190) | | $p_{7-9}$=0,962558, $p_{6-8}$=0,744316, $p_{6-10}$=0,189605, $p_{6-12}$=0,345225, $p_{8-10}$=0,137629, $p_{8-12}$=0,363652, $p_{10-12}$=0,848084 |
| | - | 134,4 (103,8-332,5) | 133,8 (90,6-204,6) | 138,8 (83,4-291,9) | 138,4 (73,8-190) | 118 (67,1-178,8) | - | 140,6 (68,8-190) | |
| | $p_{1-2}$=0,556583, $p_{1-3}$=0,188191, $p_{1-4}$=0,345225, $p_{2-3}$=0,208092, $p_{2-4}$=0,429075, $p_{3-4}$=0,781606, $p_{7-8}$=0,400684, $p_{9-10}$=0,714231 | | | | | | | | |
| IL-1α, пг/мл | 5,4 (2,7-8,5) | | 8,9 (3,1-25,6) | | 16,2 (5,2-30,3) | | 15,8 (6,2-36,2) | | $p_{7-9}$=0,741869, $p_{6-8}$=0,385786, $p_{6-10}$=0,148056, $p_{6-12}$=0,144537, $p_{8-10}$=0,421224, $p_{8-12}$=0,271185, $p_{10-12}$=0,406731 |
| | - | 5,4 (2,7-8,5) | 25,6 (6,2-34,7) | 7,6 (2,9-15,9) | 23 (3,9-46,7) | 12,9 (5,2-22,5) | - | 15,8 (6,2-36,2) | |
| | $p_{1-2}$=0,209506, $p_{1-3}$=0,097148, $p_{1-4}$=0,144537, $p_{2-3}$=0,353536, $p_{2-4}$=0,414573, $p_{3-4}$=0,682969, $p_{7-8}$=0,164655, $p_{9-10}$=0,886901 | | | | | | | | |
| IL-1β, пг/мл | 11,1 (8,7-12,6) | | 10,1 (8,1-12,2) | | 9,7(8,1-11,8) | | 9,1 (7,7-10,1) | | $p_{7-9}$=0,507198, $p_{6-8}$=0,894975, $p_{6-10}$=0,797485, $p_{6-12}$=0,444470, $p_{8-10}$=0,81327, $p_{8-12}$=0,481758, $p_{10-12}$=0,600190 |
| | - | 11,1 (8,7-12,6) | 10 (8,0-11,4) | 10,1 (8,2-12,8) | 10,0 (8,4-11,8) | 9,2 (8,1-11,6) | - | 9,1 (7,7-10,1) | |
| | $p_{1-2}$=0,717713, $p_{1-3}$=0,797160, $p_{1-4}$=0,444470, $p_{2-3}$=0,899840, $p_{2-4}$=0,553485, $p_{3-4}$=0,556549, $p_{7-8}$=0,442785, $p_{9-10}$=0,931279 | | | | | | | | |
| M-CSF, пг/мл | 331,4 (230-401,4) | | 304,2 (232,8-404,4) | | 322,2 (279,6-435,6) | | 484,3 (202,3-628,1) | | $p_{7-9}$=0,609978, $p_{6-8}$=0,791847, |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | - | 331,4 (230-401,4) | 296,3 (257,6-410,3) | 336,9 (227,3-404,4) | 305,1 (260,3-347,7) | 366,7 (289,3-480,1) | - | 484,3 (202,3-628,1) | $p_{6-10}$=0,314104, $p_{6-12}$=0,238244, $p_{8-10}$=0,228295, $p_{8-12}$=0,218095, $p_{10-12}$=0,496384 |
| | $p_{1-2}$=0,864397, $p_{1-3}$=0,448957, $p_{1-4}$=0,238244, $p_{2-3}$=0,208092, $p_{2-4}$=0,123454, $p_{3-4}$=0,305679, $p_{7-8}$=0,643357, $p_{9-10}$=0,173215 | | | | | | | | |

Приложение Г

**Изучаемые показатели в зависимости от носительства полиморфного варианта IL1RN-VNTR, Me (Q0,25 –Q0,75)**

| Показатель | Генотип 2,2 (1) | | Генотип 2,4 (2) | | Генотип 4,4 (3) | | Генотип 4,5 (4) | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ЭКО + (5) | ЭКО – (6) | ЭКО + (7) | ЭКО – (8) | ЭКО + (9) | ЭКО – (10) | ЭКО + (11) | ЭКО – (12) | |
| ФСГ, мМЕ/мл | 8,4 (8,0-8,8) | | 7,9 (6,6-9,0) | | 8,0 (6,8-8,9) | | 8,1 (8,0-10,0) | | $p_{7-9}$=0,619164, $p_{6-8}$=0,235509, $p_{6-10}$=0,434787, $p_{6-12}$=0,875940, $p_{8-10}$=0,604429, $p_{8-12}$=0,164197, $p_{10-12}$=0,321785 |
| | - | 8,4 (8,0-8,8) | 8,1 (6,4-8,9) | 7,9 (6,6-9,0) | 7,9 (7,3-8,7) | 8,1 (6,6-9,8) | - | 8,1 (8,0-10,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,192343, $p_{1-3}$=0,248477, $p_{1-4}$=0,875940, $p_{2-3}$=0,834742,$p_{2-4}$=0,123791, $p_{3-4}$=0,161239, $p_{7-8}$=0,983337, $p_{9-10}$=0,287327 | | | | | | | | |
| ЛГ, мМЕ/мл | 5,8 (4,1-7,9) | | 5,0 (3,9-5,7) | | 5,2 (3,7-6,0) | | 4,7 (4,0-5,6) | | $p_{7-9}$=0,964314, $p_{6-8}$=0,204952, $p_{6-10}$=0,254031, $p_{6-12}$=0,273382, $p_{8-10}$=0,902087, $p_{8-12}$=0,976356, $p_{10-12}$=0,922107 |
| | - | 5,8 (4,1-7,9) | 5,1 (4,8-6,1) | 4,3 (3,6-5,7) | 5,6 (5,0-6,6) | 4,6 (3,4-5,7) | - | 4,7 (4,0-5,6) | |
| | $p_{1-2}$=0,244950, $p_{1-3}$=0,346114, $p_{1-4}$=0,273382, $p_{2-3}$=0,826118,$p_{2-4}$=0,727384, $p_{3-4}$=0,693133, $p_{7-8}$=0,260975, $p_{9-10}$=0,199264 | | | | | | | | |
| Пролактин, мЕд/мл | 428 (372-452) | | 354,5 (272,5-409) | | 360 (253,5-402,5) | | 397 (364-420) | | $p_{7-9}$=0,544254, $p_{6-8}$=0,397125, $p_{6-10}$=0,421045, $p_{6-12}$=0,716487, $p_{8-10}$=0,670852, $p_{8-12}$=0,627749, $p_{10-12}$=0,720956 |
| | - | 428 (372-452) | 290 (196-361) | 364 (324-426) | 299 (233-322) | 390 (322-444,5) | - | 397 (364-420) | |
| | $p_{1-2}$=0,155677, $p_{1-3}$=0,152727, $p_{1-4}$=0,716487, $p_{2-3}$=0,640811,$p_{2-4}$=0,300923, $p_{3-4}$=0,318889, $p_{7-8}$=0,049029, $p_{9-10}$=0,002474 | | | | | | | | |
| Кортизол, нмоль/л | 466,5 (432-470) | | 432 (398-475) | | 439,5 (405,5-493,5) | | 441,5 (408-522) | | $p_{7-9}$=0,951464, $p_{6-8}$=0,960471, $p_{6-10}$=0,819627, $p_{6-12}$=0,845931, |
| | - | 466,5 (432-470) | 417,5 (362-523) | 436 (399-469,5) | 425 (404-448) | 449 (405,5-503,5) | - | 441,5 (408-522) | |

<table>
<tr><td></td><td colspan="8">$p_{1-2}$=0,826758, $p_{1-3}$=0,635919, $p_{1-4}$=0,845931, $p_{2-3}$=0,740788,$p_{2-4}$=0,910817, $p_{3-4}$=0,741553, $p_{7-8}$=0,555273, $p_{9-10}$=0,380132</td><td>$p_{8-10}$=0,783299, $p_{8-12}$=0,955092, $p_{10-12}$=0,912932</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Эстрадиол, пг/мл</td><td colspan="2">35,8 (22,9-47,8)</td><td colspan="2">40,4 (32,2-50,8)</td><td colspan="2">37,5 (26,3-50,1)</td><td colspan="2">34,4 (32,2-35,2)</td><td rowspan="3">$p_{7-9}$=0,660098, $p_{6-8}$=0,253512, $p_{6-10}$=0,508556, $p_{6-12}$=0,648556, $p_{8-10}$=0,379782, $p_{8-12}$=0,067114, $p_{10-12}$=0,186005</td></tr>
<tr><td>-</td><td>35,8 (22,9-47,8)</td><td>42,6 (27,7-52,0)</td><td>35,8 (32,8-49,5)</td><td>39,4 (25,6-52,0)</td><td>35,1 (28-47)</td><td>-</td><td>34,4 (32,2-35,2)</td></tr>
<tr><td colspan="8">$p_{1-2}$=0,231151, $p_{1-3}$=0,449597, $p_{1-4}$=0,648556, $p_{2-3}$=0,342307,$p_{2-4}$=0,060004, $p_{3-4}$=0,156077, $p_{7-8}$=0,906521, $p_{9-10}$=0,700763</td></tr>
<tr><td rowspan="3">17-ОН, нмоль/л</td><td colspan="2">2,0 (1,6-3,1)</td><td colspan="2">2,1 (1,-2,)</td><td colspan="2">2,0 (1,1-3,0)</td><td colspan="2">2,7 (1,6-3,0)</td><td rowspan="3">$p_{7-9}$=0,561507, $p_{6-8}$=0,582767, $p_{6-10}$=0,280244, $p_{6-12}$=0,540287, $p_{8-10}$=0,361679, $p_{8-12}$=0,757290, $p_{10-12}$=0,843241</td></tr>
<tr><td>-</td><td>2,0 (1,6-3,1)</td><td>1,0 (0,8-2,1)</td><td>2,3 (1,8-3,1)</td><td>1,0 (0,8-1,2)</td><td>2,6 (1,9-3,3)</td><td>-</td><td>2,7 (1,6-3,0)</td></tr>
<tr><td colspan="8">$p_{1-2}$=0,775716, $p_{1-3}$=0,803116, $p_{1-4}$=0,540287, $p_{2-3}$=0,501076,$p_{2-4}$=0,277968, $p_{3-4}$=0,859631, $p_{7-8}$=0,001471, $p_{9-10}$=0,486140</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Прогестерон, нмоль/л</td><td colspan="2">69,5 (46-90)</td><td colspan="2">54,5 (16,5-73,5)</td><td colspan="2">53 (15-73,5)</td><td colspan="2">41 (17-63)</td><td rowspan="3">$p_{7-9}$=0,792681, $p_{6-8}$=0,014662, $p_{6-10}$=0,007394, $p_{6-12}$=0,128029, $p_{-10}$=0,972379, $p_{8-12}$=0,661471, $p_{10-12}$=0,618137</td></tr>
<tr><td>-</td><td>69,5 (46-90)</td><td>73 (60,5-80)</td><td>24,5 (14,5-57)</td><td>72 (29-86,5)</td><td>26 (13,3-59)</td><td>-</td><td>41 (17-63)</td></tr>
<tr><td colspan="8">$p_{1-2}$=0,076705, $p_{1-3}$=0,082045, $p_{1-4}$=0,128029, $p_{2-3}$=0,932420,$p_{2-4}$=0,773208, $p_{3-4}$=0,739990, $p_{7-8}$=0,003762, $p_{9-10}$=0,000153</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Тестостерон, нмоль/л</td><td colspan="2">1,0 (0,3-1,6)</td><td colspan="2">1,7 (1,052,0)</td><td colspan="2">1,8 (1,5-2,5)</td><td colspan="2">1,8 (1,5-2,0)</td><td rowspan="3">$p_{7-9}$=0,073906, $p_{6-8}$=0,029062, $p_{6-10}$=0,024985, $p_{6-12}$=0,026893, $p_{8-10}$=0,859333, $p_{8-12}$=0,786095, $p_{10-12}$=0,882322</td></tr>
<tr><td>-</td><td>1,0 (0,3-1,6)</td><td>1,5 (0,9-2,2)</td><td>1,8 (1,5-2,0)</td><td>2,0 (1,8-2,6)</td><td>1,57 (1,4-2,1)</td><td>-</td><td>1,8 (1,5-2,0)</td></tr>
<tr><td colspan="8">$p_{1-2}$=0,040538, $p_{1-3}$=0,009152,$p_{1-4}$=0,026893, $p_{2-3}$=0,174687,$p_{2-4}$=0,691740, $p_{3-4}$=0,776665, $p_{7-8}$=0,629064, $p_{9-10}$=0,059608</td></tr>
</table>

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ДГЭАС, мкг/дл | 1,7 (1,1-2,0) | | 1,7 (1,5-1,) | | 1,8 (1,-2,0) | | 1,8 (1,2-2,0) | | $p_{7-9}$=0,997212, $p_{6-8}$=0,703080, $p_{6-10}$=0,551740, $p_{6-12}$=0,738275, $p_{8-10}$=0,944541, $p_{8-12}$=0,949392, $p_{10-12}$=0,955296 |
| | - | 1,7 (1,1-2,0) | 1,8 (1,7-1,9) | 1,7 (1,56-1,) | 1,8 (1,7-1,9) | 1,5 (1,5-2,3) | - | 1,8 (1,2-2,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,767962, $p_{1-3}$=0,675124, $p_{1-4}$=0,738275, $p_{2-3}$=0,882671,$p_{2-4}$=0,926269, $p_{3-4}$=0,806396, $p_{7-8}$=0,531635, $p_{9-10}$=0,133189 | | | | | | | | |
| АМГ, нг/мл | 4,2 (3,0-4,8) | | 2,1 (1,7-3,3) | | 2,4 (1,8-2,8) | | 2,51,7-2,9 | | $p_{7-9}$=0,594836, $p_{6-8}$=0,018614, $p_{6-10}$=0,000039, $p_{6-12}$=0,021850, $p_{8-10}$=0,212568, $p_{8-12}$=0,509357, $p_{10-12}$=0,905096 |
| | - | 4,2 (3,0-4,8) | 2,1 (1,9-2,4) | 2,3 (1,7-3,4) | 2,4 (1,7-3,5) | 2,4 (1,8-2,6) | - | 2,5 (1,7-2,9) | |
| | $p_{1-2}$=0,003198, $p_{1-3}$=0,000026,$p_{1-4}$=0,021850, $p_{2-3}$=0,441522,$p_{2-4}$=0,624140, $p_{3-4}$=0,823217, $p_{7-8}$=0,339176, $p_{9-10}$=0,630150 | | | | | | | | |
| Количество ооцитов при пункции, (n) | 9,0 (8,0-10,0) | | 10,5 (9,0-13,0) | | 10,0 (6,0-13,0) | | 11,5 (8,0-13,0) | | $p_{7-9}$=0,161424, $p_{6-8}$=0,139561, $p_{6-10}$=0,220535, $p_{6-12}$=0,340893, $p_{8-10}$=0,690349, $p_{8-12}$=0,539977, $p_{10-12}$=0,707182 |
| | - | 9,0 (8-10) | 10,0 (6,5-12,5) | 11,0 (10,0-13) | 8,0 (5,5-10,0) | 11,0 (6,9-13) | - | 11,5 (8-13) | |
| | $p_{1-2}$=0,218507, $p_{1-3}$=0,487006, $p_{1-4}$=0,340893, $p_{2-3}$=0,256599,$p_{2-4}$=0,753845, $p_{3-4}$=0,817140, $p_{7-8}$=0,214627, $p_{9-10}$=0,003303 | | | | | | | | |
| Толщина эндометрия, (мм) | 4,0 (3,0-5,2) | | 4,0 (3,0-5,0) | | 4,0 (3,3-5,0) | | 4,1 (3,0-2,8) | | $p_{7-9}$=0,770278, $p_{6-8}$=0,918634, $p_{6-10}$=0,97098, $p_{6-12}$=0,490003, $p_{8-10}$=0,844428, $p_{8-12}$=0,306661, $p_{10-12}$=0,233559 |
| | - | 4,0 (3,0-5,2) | 3,6 (2,6-4,5) | 4,6 (3,0-5,0) | 4,0 (2,8-5,0) | 4,2 (3,7-5,0) | - | 4,1 (3,0-4,2) | |
| | $p_{1-2}$=0,806681, $p_{1-3}$=0,698050, $p_{1-4}$=0,490003, $p_{2-3}$=0,875866,$p_{2-4}$=0,463551, $p_{3-4}$=0,405750, $p_{7-8}$=0,158920, $p_{9-10}$=0,051513 | | | | | | | | |

Приложение Д

**Изучаемые цитокины в зависимости от носительства генотипа гена CSF1R rs3216780 у обследованных женщин, Me (Q0,25 –Q0,75)**

| Показатель | Генотип G/G (1) | | Генотип del/G (2) | | Генотип del/del (3) | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ЭКО + (4) | ЭКО – (5) | ЭКО + (6) | ЭКО –(7) | ЭКО + (8) | ЭКО – (9) | |
| M-CSF, пг/мл | 385,6 (218,9-495,0) | | 306,9 (274,1-366,7) | | 354,1 (265,8-444,6) | | $p_{4-6}$=0,029419, $p_{4-8}$=0,199052, $p_{6-8}$=0,292509, $p_{5-7}$=0,908211, $p_{7-9}$=0,476040, $p_{5-9}$=0,429327 |
| | 436,5 (265,8-542,5) | 372,1 (205,1-447) | 303,1 (274,1-321,1) | 326 (279,6-452,6) | 240,9 (191,2-290,5) | 359,5 (268,6-447,3) | |
| | $p_{1-2}$=0,236475, $p_{1-3}$=0,842204, $p_{2-3}$=0,104170, $p_{4-5}$=0,349182, $p_{6-7}$=0,200270, $p_{8-9}$=0,177464 | | | | | | |
| IL-1α, пг/мл | 8,7 (3,1-21,6) | | 16,4 (3,9-34,7) | | 12,9 (5,2-18,0) | | $p_{4-6}$=0,677069, $p_{4-8}$=0,875025, $p_{6-8}$=0,671224, $p_{5-7}$=0,768044, $p_{7-9}$=0,806039, $p_{5-9}$=0,560414 |
| | 13,6 (2,9-41,5) | 8,5 (3,5-18,2) | 25,0 (7,0-42,0) | 6,5 (3,0-21,7) | 20,4 (2,4-38,4) | 12,9 (5,2-18,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,305910, $p_{1-3}$=0,414384, $p_{2-3}$=0,650634, $p_{4-5}$=0,321893,$p_{6-7}$=0,085074, $p_{8-9}$=0,873461 | | | | | | |
| IL- 1β, пг/мл | 10,6 (9,1-13,8) | | 9,8 (8,1-11,5) | | 9,0 (8,0-10,9) | | $p_{4-6}$=0,083231, $p_{4-8}$=0,885873, $p_{6-8}$=0,378842, $p_{5-7}$=0,169668, $p_{7-9}$=0,562100, $p_{5-9}$=0,045485 |
| | 11,1 (9,0-12,9) | 10,6 (9,2-14,0) | 9,9 (8,1-11,3) | 9,7 (8,1-12,6) | 11,4 (8,9-13,9) | 9,0 (8,0-10,7) | |
| | $p_{1-2}$=0,017538,$p_{1-3}$=0,034247, $p_{2-3}$=0,825846, $p_{4-5}$=0,989347,$p_{6-7}$=0,488396, $p_{8-9}$=0,541266 | | | | | | |
| IL-1RA, пг/мл | 113,5 (52,5-200) | | 136,7 (90,6-202,6) | | 126,9 (73,4-195) | | $p_{4-6}$=0,032317, $p_{4-8}$=0,142220, $p_{6-8}$=0,733140, $p_{5-7}$=0,391916, $p_{7-9}$=0,580284, $p_{5-9}$=0,669909 |
| | 78,1 (27,6-113,4) | 135 (68,8-244,4) | 151,1 (98,3-205) | 113,5 (77,5-147,5) | 147,5 (95-200) | 126,9 (69,3-190) | |
| | $p_{1-2}$=0,712695,$p_{1-3}$=0,710621, $p_{2-3}$=0,944937, $p_{4-5}$=0,059725, $p_{6-7}$=0,398076, $p_{8-9}$=0,837870 | | | | | | |

Приложение Е

**Изучаемые показатели в зависимости от генотипа CSF1R у обследованных женщин, Me (Q0,25 –Q0,75)**

| Показатель | Генотип G/G (1) | | Генотип del/G (2) | | Генотип del/del (3) | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ЭКО + (4) | ЭКО – (5) | ЭКО + (6) | ЭКО – (7) | ЭКО + (8) | ЭКО – (9) | |
| ФСГ, мМЕ/мл | 8,4 (7,4-9,4) | | 7,8 (6,5-8.7) | | 8,1 (7,5-9,9) | | $p_{4-6}$=0,988161,$p_{4-8}$=0,285230, $p_{6-8}$=0,447643,$p_{5-7}$=0,285048, $p_{7-9}$=0,837852, $p_{5-9}$=0,148990 |
| | 7,7 (7,3-8,7) | 8,5 (7,5-9,9) | 8,0 (6,6-8,7) | 8,0 (6,1-8,5) | 8,8 (7,7-9,9) | 8,1 (7,4-9,8) | |
| | $p_{1-2}$=0,242241, $p_{1-3}$=0,533897, $p_{2-3}$=0,047487, $p_{4-5}$=0,418590,$p_{6-7}$=0,916250, $p_{8-9}$=0,978279 | | | | | | |
| ЛГ, мМЕ/мл | 5,3 (4,2-6,3) | | 5,1 (4,1-6,0) | | 4,6 (3,3-5,7) | | $p_{4-6}$=0,95951,$p_{4-8}$=0,859976, $p_{6-8}$=0,812256,$p_{5-7}$=0,112205, $p_{7-9}$=0,082326,$p_{5-9}$=0,936921 |
| | 5,4 (4,0-6,7) | 5,3 (4,2-6,2) | 5,6 (5,0-6,2) | 4,3 (3,8-5,5) | 5,7 (4,9-6,4) | 4,6 (3,3-5,7) | |
| | $p_{1-2}$=0,267270,$p_{1-3}$=0,072909, $p_{2-3}$=0,315280, $p_{4-5}$=0,860684,$p_{6-7}$=0,098114, $p_{8-9}$=0,424306 | | | | | | |
| Пролактин, мЕд/мл | 349,3 (288-431) | | 322 (237,5-385) | | 388,5 (335-436,5) | | $p_{4-6}$=0,519443,$p_{4-8}$=0,857513, $p_{6-8}$=0,900929,$p_{5-7}$=0,852772, $p_{7-9}$=0,842704, $p_{5-9}$=0,955399 |
| | 299 (245,5-336,3) | 379,5 (307,5-450,5) | 296 (224-324) | 381 (362-445) | 301 (215-387) | 392,5 (340-441) | |
| | $p_{1-2}$=0,295465,$p_{1-3}$=0,472860, $p_{2-3}$=0,043556, $p_{4-5}$=0,220661, $p_{6-7}$=0,005629, $p_{8-9}$=0,234909 | | | | | | |
| Кортизол, нмоль/л | 450 (430,5-498) | | 432,5 (405,5-469) | | 431 (390-504,5) | | $p_{4-6}$=0,220462,$p_{4-8}$=0,037374, $p_{6-8}$=0,075985,$p_{5-7}$=0,619134, $p_{7-9}$=0,799109, $p_{5-9}$=0,813046 |
| | 463,5 (421,5-527) | 450 (438-489) | 423 (400-445) | 457,85 (409-470) | 310 (222-398) | 432 (398-505) | |
| | $p_{1-2}$=0,189593,$p_{1-3}$=0,553918, $p_{2-3}$=0,614397, $p_{4-5}$=0,900137, $p_{6-7}$=0,393581, $p_{8-9}$=0,120093 | | | | | | |
| Эстрадиол, пг/мл | 35,1 (29,4-46,8) | | 39,4 (26,4-50,8) | | 35,2 (31,9-47,6) | | $p_{4-6}$=0,444465,$p_{4-8}$=0,501858, $p_{6-8}$=0,833271,$p_{5-7}$=0,699285, $p_{7-9}$=0,893232, $p_{5-9}$=0,573500 |
| | 40,4 (22,1-43,5) | 35,0 (30,4-51,7) | 39,9 (26,3-52,3) | 37,4 (31,0-44,5) | 43,8 (41,0-46,6) | 34,7 (31,6-47,8) | |
| | $p_{1-2}$=0,676673,$p_{1-3}$=0,692941, $p_{2-3}$=0,978460, $p_{4-5}$=0,714281, $p_{6-7}$=0,315038, $p_{8-9}$=0,662618 | | | | | | |
| 17-ОН, нмоль/л | 1,8 (1,0-3,1) | | 1,5 (1,0-2,2) | | 2,5 (2,1-3,1) | | $p_{4-6}$=0,597649,$p_{4-8}$=0,645663, $p_{6-8}$=0,806064,$p_{5-7}$=0,784808, |
| | 0,9 | 2,7 | 1,0 | 2,1 | 1,3 | 2,6 | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (0,8-1,0) | (1,7-3,3) | (0,8-1,3) | (1,8-3,0) | (0,5-2,0) | (2,1-3,1) | $p_{7-9}$=0,585519,$p_{5-9}$=0,378812 |
| | $p_{1-2}$=0,556838,$p_{1-3}$=0,049142, $p_{2-3}$=0,627208, $p_{4-5}$=0,000292, $p_{6-7}$=0,592421, $p_{8-9}$=0,039123 | | | | | | |
| Прогестерон , нмоль/л | 32,3 (15-64) | | 70 (24,8-85,2) | | 46 (14-61) | | $p_{4-6}$=0,196093,$p_{4-8}$=0,283657, $p_{6-8}$=0,732359,$p_{5-7}$=0,129856, $p_{7-9}$=0,469067,$p_{5-9}$=0,297067 |
| | 58 (28,5-67,5) | 18,5 (13,5-57) | 77,5 (54-84) | 52,5 (15-71) | 73,5 (70-77) | 40,5 (14-58) | |
| | $p_{1-2}$=0,005241, $p_{1-3}$=0,8028301 $p_{2-3}$=0,004979, $p_{4-5}$=0,077121, $p_{6-7}$=0,019344, $p_{8-9}$=0,094889 | | | | | | |
| Тестостерон, нмоль/л | 1,8(1,4-2,4) | | 1,8(1,4-2,0) | | 1,6 (1,4-2,0) | | $p_{4-6}$=0,989160,$p_{4-8}$=0,595207, $p_{6-8}$=0,382346,$p_{5-7}$=0,215881, $p_{7-9}$=0,718890, $p_{5-9}$=0,271393 |
| | 1,9 (1,2-2,9) | 21,8 (1,6-2,3) | 2,0 (1,7-2,5) | 1,6 (1,0-1,8) | 1,5 (0,5-2,4) | 1,6 (1,4-2,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,723873,$p_{1-3}$=0,485514, $p_{2-3}$=0,661571, $p_{4-5}$=0,636707, $p_{6-7}$=0,029394, $p_{8-9}$=0,635846 | | | | | | |
| ДГЭАС, мкг/дл | 1,9 (1,6-2,0) | | 1,7 (1,5-2,0) | | 1,8 (1,6-2,0) | | $p_{4-6}$=0,179711,$p_{4-8}$=0,919477, $p_{6-8}$=0,422001,$p_{5-7}$=0,036347, $p_{7-9}$=0,317648, $p_{5-9}$=0,123625 |
| | 1,9 (1,7-2,0) | 1,9 (1,6-2,9) | 1,7 (1,7-1,8) | 1,6 (1,1-2,0) | 1,9 (1,8-1,9) | 1,8 (1,5-2,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,007022,$p_{1-3}$=0,489369, $p_{2-3}$=0,045459, $p_{4-5}$=0,289295, $p_{6-7}$=0,518571, $p_{8-9}$=0,818790 | | | | | | |
| АМГ, нг/мл | 2,5 (1,8-3,4) | | 2,3 (1,9-3,4) | | 2,2 (1,7-2,6) | | $p_{4-6}$=0,358869,$p_{4-8}$=0,349317, $p_{6-8}$=0,683572,$p_{5-7}$=0,803780, $p_{7-9}$=0,213584, $p_{5-9}$=0,087568 |
| | 2,5 (2,2-3,5) | 2,5 (1,5-3,2) | 2,1 (1,7-2,5) | 2,5 (2,0-3,4) | 2,1 (1,8-2,4) | 2,2 (1,7-2,6) | |
| | $p_{1-2}$=0,523241,$p_{1-3}$=0,143391, $p_{2-3}$=0,312568, $p_{4-5}$=0,931084, $p_{6-7}$=0,106342, $p_{8-9}$=0,674015 | | | | | | |
| Количество ооцитов при пункции, (n) | 10,5 (9,0-13,0) | | 10,0 (7,5-12,0) | | 10,0 (6,0-12,5) | | $p_{4-6}$=0,317222,$p_{4-8}$=0,314161, $p_{6-8}$=0,516582,$p_{5-7}$=0,335828, $p_{7-9}$=0,214280, $p_{5-9}$=0,030505 |
| | 9,5 (7-12) | 11,0 (10-13) | 8,0 (5-10) | 11,0 (10-14) | 6,5 (6-7) | 10,0 (6-13) | |
| | $p_{1-2}$=0,512697,$p_{1-3}$=0,267691,$p_{2-3}$=0,665762, $p_{4-5}$=0,290930, $p_{6-7}$=0,000664, $p_{8-9}$=0,305227 | | | | | | |
| Толщина эндометрия, (мм) | 4,0 (3,2-4,9) | | 4,0 (3,0-5,0) | | 4,1 (3,5-5,0) | | $p_{4-6}$=0,454150,$p_{4-8}$=0,685195, $p_{6-8}$=0,905061,$p_{5-7}$=0,331313, $p_{7-9}$=0,206598, $p_{5-9}$=0,884013 |
| | 3,5 (2,8-4,0) | 4,2 (3,9-5,5) | 4,0 (2,0-5,0) | 4,5 (3,0-5,0) | 3,8 (3,5-4,0) | 4,2 (3,4-5,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,267959,$p_{1-3}$=0,571697, $p_{2-3}$=0,498900, $p_{4-5}$=0,102423,$p_{6-7}$=0,216097, $p_{8-9}$=0,588821 | | | | | | |

Приложение Ж

**Изучаемые цитокины в зависимости от носительства генотипа гена CSF1R rs386693509 у обследованных женщин, Me (Q0,25 –Q0,75)**

| Показатель | Генотип CA/CA (1) | | Генотип TC/CA (2) | | Генотип TC / TC(3) | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ЭКО + (4) | ЭКО – (5) | ЭКО + (6) | ЭКО –(7) | ЭКО + (8) | ЭКО – (9) | |
| M-CSF, пг/мл | 205,1 (188,4-334,2) | | 305,4 (274,1-339,6) | | 382,9 (274,1-512,9) | | $p_{4-6}$=0,235565, $p_{4-8}$=0,046779, $p_{6-8}$=0,031686, $p_{5-7}$=0,108134, $p_{7-9}$=0,040272, $p_{5-9}$=0,020383 |
| | 191,2 (191,2-191,2) | 213,4 (185,6-339,6 | 301,5 (274,1-512,9) | 323,3 (268,5-441,9) | 410,3 (290,5-500,4) | 372,1 (185,6-339,6) | |
| | $p_{1-2}$=0,056994, $p_{1-3}$=0,011985, $p_{2-3}$=0,013268, $p_{4-5}$=0,559215, $p_{6-7}$=0,329814, $p_{8-9}$=0,754046 | | | | | | |
| IL-1α, пг/мл | 8,1 (6,6-25,1) | | 21,0 (4,3-36,2) | | 9,0 (3,9-20,0) | | $p_{4-6}$=0,305355, $p_{4-8}$=0,365051, $p_{6-8}$=0,847075, $p_{5-7}$=0,874643, $p_{7-9}$=0,974233, $p_{5-9}$=0,848272 |
| | 2,4 (2,4-2,4) | 8,8 (7-33) | 25 (7,0-42,0) | 10,5 (3,5-29) | 23,6 (2,9-38,4) | 8,4 (4,2-18,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,323974, $p_{1-3}$=0,803839, $p_{2-3}$=0,141914, $p_{4-5}$=0,392009,$p_{6-7}$=0,151440, $p_{8-9}$=0,213751 | | | | | | |
| IL- 1β, пг/мл | 8,6 (7,6-13,2) | | 9,9 (8,1-11,5) | | 9,9 (8,2-11,3) | | $p_{4-6}$=0,087299, $p_{4-8}$=0,554218, $p_{6-8}$=0,306411, $p_{5-7}$=0,615172, $p_{7-9}$=0,730624, $p_{5-9}$=0,639464 |
| | 13,9 (13,9-13,9) | 8,1 (97,5-12,6) | 9,9 (8,2-11,3) | 10,1 (8,0-11,7) | 9,9 (8,7-11,9) | 9,9 (8,3-12,4) | |
| | $p_{1-2}$=0,918725,$p_{1-3}$=0,861599, $p_{2-3}$=0,583491, $p_{4-5}$=0,380426,$p_{6-7}$=0,402535, $p_{8-9}$=0,619460 | | | | | | |
| IL-1RA, пг/мл | 113,1 (56,2-173,8) | | 147,5 (98,2-205,0) | | 120,0 (68,8-182,5) | | $p_{4-6}$=0,881244, $p_{4-8}$=0,043082, $p_{6-8}$=0,023870, $p_{5-7}$=0,617138, $p_{7-9}$=0,563228, $p_{5-9}$=0,478412 |
| | 200 (200-200) | 103,8 (52,5-147,5) | 154,8 (98,3-205) | 143,1 (90,7-234,4) | 99,4 (30,3-113,5) | 122,5 (77,5-210) | |
| | $p_{1-2}$=0,471799,$p_{1-3}$=0,866529, $p_{2-3}$=0,258731, $p_{4-5}$=0,688403, $p_{6-7}$=0,814744, $p_{8-9}$=0,066874 | | | | | | |

Приложение И

**Изучаемые показатели в зависимости от генотипа CSF1R rs386693509 у обследованных женщин, Me (Q0,25 –Q0,75)**

| Показатель | Генотип CA/CA (1) | | Генотип TC/CA (2) | | Генотип TC/TC (3) | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ЭКО + (4) | ЭКО – (5) | ЭКО + (6) | ЭКО – (7) | ЭКО + (8) | ЭКО – (9) | |
| ФСГ, мМЕ/мл | 8,6 (7,9-11,8) | | 7,9 (6,5-8.7) | | 8,1 (7,4-9,4) | | $p_{4-6}$=0,966690,$p_{4-8}$=0,689174, $p_{6-8}$=0,174306,$p_{5-7}$=0,192050, $p_{7-9}$=0,587893, $p_{5-9}$=0,088469 |
| | 7,7 (7,7-7,7) | 8,9 (8,0-12,1) | 7,9 (6,6-8,7) | 7,8 (6,0-8,9) | 8,1 (7,4-9,1) | 8,1 (7,4-9,4) | |
| | $p_{1-2}$=0,030753, $p_{1-3}$=0,120831, $p_{2-3}$=0,143895, $p_{4-5}$=0,523771,$p_{6-7}$=0,718114, $p_{8-9}$=0,875499 | | | | | | |
| ЛГ, мМЕ/мл | 5,4 (4,6-6,8) | | 5,4 (4,2-6,0) | | 4,7 (3,5-5,7) | | $p_{4-6}$=0,774642,$p_{4-8}$=0,766179, $p_{6-8}$=0,067428,$p_{5-7}$=0,116733, $p_{7-9}$=0,482978,$p_{5-9}$=0,178415 |
| | 4,9 (4,9-4,9) | 5,7 (4,2-7,0) | 5,6 (5,0-6,2) | 4,2 (3,0-5,6) | 5,4 (4,7-6,4) | 4,5 (3,5-5,7) | |
| | $p_{1-2}$=0,366159,$p_{1-3}$=0,238867, $p_{2-3}$=0,590698, $p_{4-5}$=0,578561,$p_{6-7}$=0,105329, $p_{8-9}$=0,337561 | | | | | | |
| Пролактин, мЕд/мл | 3324 (287-365) | | 300 (237224-366) | | 383(33330-444) | | $p_{4-6}$=0,458147,$p_{4-8}$=0,323601, $p_{6-8}$=0,143350,$p_{5-7}$=0,974608, $p_{7-9}$=0,864093, $p_{5-9}$=0,209222 |
| | 215 (215-215) | 334 (294-379) | 294 (224-320) | 402,5 (204,5-454) | 305,5 (215,4-387) | 390 (351-444) | |
| | $p_{1-2}$=0,551027,$p_{1-3}$=0,126908, $p_{2-3}$=0,000150, $p_{4-5}$=0,101574, $p_{6-7}$=0,163292, $p_{8-9}$=0,117762 | | | | | | |
| Кортизол, нмоль/л | 449,5 (414,5-498) | | 425 (405-463) | | 441 (400-498) | | $p_{4-6}$=0,790699,$p_{4-8}$=0,628086, $p_{6-8}$=0,133917,$p_{5-7}$=0,968554, $p_{7-9}$=0,609494, $p_{5-9}$=0,697553 |
| | 398 (398-398) | 452 (419-504) | 421 (400-440) | 466 (409-,5-470) | 3463,5 (418-555) | 441 (400-486) | |
| | $p_{1-2}$=0,480499,$p_{1-3}$=0,887033, $p_{2-3}$=0,360078, $p_{4-5}$=0,213296, $p_{6-7}$=0,130835, $p_{8-9}$=0,653461 | | | | | | |
| Эстрадиол, пг/мл | 34,0 (23,7-38,8) | | 38,9 (26,40-52,1) | | 36,6 (31,6-47,3) | | $p_{4-6}$=0,968685,$p_{4-8}$=0,746675, $p_{6-8}$=0,363229,$p_{5-7}$=0,623132, $p_{7-9}$=0,061558, $p_{5-9}$=0,421162 |
| | 41,0 (41-41) | 32,9 (22,9-36,6) | 39,9 (26,3-52,3) | 32,8 (23,1-42,0) | 40,4 (25,6-44,1) | 35,2 (32,0-47,8) | |
| | $p_{1-2}$=0,520476,$p_{1-3}$=0,686313, $p_{2-3}$=0,809465, $p_{4-5}$=0,766325, $p_{6-7}$=0,075282, $p_{8-9}$=0,453832 | | | | | | |
| 17-ОН, нмоль/л | 2,4 (1,4-3,4) | | 1,2 (0,9-2,2) | | 2,3 (1,6-3,1) | | $p_{4-6}$=0,830411,$p_{4-8}$=0,281798, |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,5 (0,5-0,5) | 2,7 (1,5-3,4) | 1,0 (0,8-1,3) | 2,6 (1,9-3,2) | 0,9 (0,8-2,0) | 2,4 (1,8-3,1) | $p_{6-8}$=0,573803,$p_{5-7}$=0,949136, $p_{7-9}$=0,842781,$p_{5-9}$=0,940049 |
| | $p_{1-2}$=0,758988,$p_{1-3}$=0,900455, $p_{2-3}$=0,368650, $p_{4-5}$=0,096999, $p_{6-7}$=0,710170, $p_{8-9}$=0,000043 | | | | | | |
| Прогестерон , нмоль/л | 36,5 (10,6-72,5) | | 71,0 (23,5-84,0) | | 46,0 (15,0-67,0) | | $p_{4-6}$=0,896373,$p_{4-8}$=0,649786, $p_{6-8}$=0,407816,$p_{5-7}$=0,939379, $p_{7-9}$=0,784078,$p_{5-9}$=0,912226 |
| | 70 (70-70) | 20,0 (9-75) | 76 (54-86) | 31,5 (11-61,5) | 64 (30-77) | 35 (15-59) | |
| | $p_{1-2}$=0,218276, $p_{1-3}$=0,994677, $p_{2-3}$=0,008776, $p_{4-5}$=0,459322, $p_{6-7}$=0,004978, $p_{8-9}$=0,061638 | | | | | | |
| Тестостерон, нмоль/л | 2,0 (1,1-2,4) | | 1,9 (1,5-2,05 | | 1,6 (1,4-2,0) | | $p_{4-6}$=0,648768,$p_{4-8}$=0,591294, $p_{6-8}$=0,271844,$p_{5-7}$=0,361474, $p_{7-9}$=0,162931, $p_{5-9}$=0,811658 |
| | 2,4 (2,4-2,4) | 1,8 (0,8-2,3) | 2,0 (1,7-2,5) | 1,6 (0,9-1,8) | 1,5 (0,5-2,5) | 1,6 (1,5-2,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,963730,$p_{1-3}$=0,618969, $p_{2-3}$=0,369226, $p_{4-5}$=0,647375, $p_{6-7}$=0,014941, $p_{8-9}$=0,872724 | | | | | | |
| ДГЭАС, мкг/дл | 1,9 (1,5-2,2) | | 1,7 (1,6-2,0) | | 1,7 (1,5-2,0) | | $p_{4-6}$=0,749508,$p_{4-8}$=0,852459, $p_{6-8}$=0,178058,$p_{5-7}$=0,970311, $p_{7-9}$=0,829957, $p_{5-9}$=0,828189 |
| | 1,8 (1,8-1,8) | 1,9 (1,2-2,4) | 1,7 (1,7-1,8) | 1,8 (1,2-2,9) | 1,9 (1,7-2,0) | 1,7 (1,5-2,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,429941,$p_{1-3}$=0,830653, $p_{2-3}$=0,446986, $p_{4-5}$=0,816327, $p_{6-7}$=0,143769, $p_{8-9}$=0,686958 | | | | | | |
| АМГ, нг/мл | 2,4 (1,6-4,0) | | 2,3 (1,8-3,0) | | 2,4 (1,8-3,2) | | $p_{4-6}$=0,526387,$p_{4-8}$=0,318009, $p_{6-8}$=0,505837,$p_{5-7}$=0,427879, $p_{7-9}$=0,863998, $p_{5-9}$=0,184097 |
| | 1,8 (1,8-1,8) | 2,9 (1,5-5,0) | 2,1 (1,7-2,5) | 2,5 (1,9-3,1) | 2,4 (2,0-3,4) | 2,4 (1,8-3,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,240373,$p_{1-3}$=0,300106, $p_{2-3}$=0,591009, $p_{4-5}$=0,529860, $p_{6-7}$=0,533617, $p_{8-9}$=0,840066 | | | | | | |
| Количество ооцитов при пункции, (n) | 8,0 (5,0-10,0) | | 9,0 (6,0-12,0) | | 11,0 (8,0-13,0) | | $p_{4-6}$=0,574404,$p_{4-8}$=0,372510, $p_{6-8}$=0,237326,$p_{5-7}$=0,168736, $p_{7-9}$=0,398457, $p_{5-9}$=0,251157 |
| | 6,0 (6,0-6,0) | 10,0 (4-12) | 8,0 (5-10) | 11,0 (9-14) | 9,5 (7-12) | 11,0 (8-13) | |
| | $p_{1-2}$=0,650453,$p_{1-3}$=0,175805,$p_{2-3}$=0,085325, $p_{4-5}$=0,603645, $p_{6-7}$=0,003754, $p_{8-9}$=0,359902 | | | | | | |
| Толщина эндометрия, (мм) | 4,0 (3,5-4,4) | | 4,0 (3,0-5,0) | | 4,0 (3,2-5,0) | | $p_{4-6}$=0,940685,$p_{4-8}$=0,554667, $p_{6-8}$=0,419288,$p_{5-7}$=0,208323, $p_{7-9}$=0,717186, $p_{5-9}$=0,320871 |
| | 4,0 (4,0-4,0) | 4,2 (3,9-5,5) | 4,0 (2,0-5,0) | 4,5 (3,0-5,0) | 3,6 (3,0-4,0) | 4,2 (3,4-5,0) | |
| | $p_{1-2}$=0,620587,$p_{1-3}$=0,399118, $p_{2-3}$=0,4451434, $p_{4-5}$=0,879775,$p_{6-7}$=0,111753, $p_{8-9}$=0,079007 | | | | | | |

# СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашидзе А. А. Трубно-перитонеальное бесплодие и лапароскопия. Актуальность проблемы / А. А. Абашидзе, В. Ф. Аракелян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 77–79.

2. Абрамян Г. Р. Клиническое значение определения проангиогенных и антиангиогенных факторов в прогнозе течения беременности у пациенток после экстракорпорального оплодотворения / Г. Р. Абрамян // Практ. медицина. – 2017. – № 6 (107). – С. 113–117.

3. Активность ферментов энергообеспечения клеток в прогнозе эффективности вспомогательных репродуктивных технологий / Л. А. Пестряева, Е. А. Нигматова, Л. Д. Шейко, Т. В. Маркова // Клин. лаб. диагностика. – 2014. – Т. 59, № 7. – С. 14–17.

4. Аллельный полиморфизм генов ангиогенных факторов у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения / М. В. Белокурова, О. Б. Панина, Г. М. Савельева [и др.] // Вестн. РУДН. Сер. Медици-на. – 2012. – № 5. – С. 40–47.

5. Анализ полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона для прогноза исхода программы экстракорпорального оплодотворения / И. В. Владимирова, А. Е. Донников, Е. Е. Баранова, Е. А. Калинина // Клин. лаб. диагностика. – 2014. – № 9. – С. 135.

6. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению : руководство / под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.

7. Богданович Р. Н. Значение определения гормонов фетоплацентарной системы и трофобластического β1-гликопротеина у беременных с угрозой невынашивания для диагностики плацентарной недостаточности / Р. Н. Богданович, Т. А. Берестовая, П. А. Лукьянов // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2005. – Т. 5, № 6. – С. 3–7.

8. Бурлев В. А. Экспрессия ядерных изоформ рецепторов эстрогена и прогестерона в эндометрии у больных с бесплодием трубного происхождения: наступление беременности после проведения ЭКО/ИКСИ / В. А. Бурлев, Н. А. Ильясова // Проблемы репродукции. – 2015. – № 3. – С. 16–23.

9. Вартанян Э. В. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО / Э. В. Вартанян, Е. Ю. Мартышкина, К. А. Цатурова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 40–43.

10. Васильева Т. С. Показатели рождаемости и новые репродуктивные технологии в практике здравоохранения на муниципальном уровне / Т. С. Васильева, Н. В. Перегонцева // Вестн. Смол. гос. мед. акад. –2016. – Т. 15, № 2. – С. 36–39.

11. Взаимосвязанные этапы транскрипции гена, трансляции мРНК и секреции биологически активного интерлейкина-1 бета моноцитами периферической крови человека / А. С. Симбирцев, В. Г. Конусова, Е. А. Варюшина, С. А. Кетлинский // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 48–51.

12. Взаимосвязь иммунологических показателей крови и фолликулярной жидкости с наступлением беременности после проведении ЭКО у женщин с бесплодием / Н. Ю. Сотникова, В. П. Чернышов, Ю. С. Анциферова [и др.]. // Рос. иммунол. журн. – 2013. – Т. 7 (16), № 1. – С. 55–62.

13. Влияние возраста пациенток на частоту биологических потерь в программах ЭКО: опыт работы / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Е. В. Корнеева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2008. – № 3. – С. 53–56.

14. Влияние курения женщин на качество ооцитов и исходы вспомогательных репродуктивных технологий / И. В. Айзикович, Б. И. Айзикович, С. В. Зотов, И. В. Медведева // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер. Биология, клин. медицина. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 165–168.

15. Волкова Е. Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием: дис. канд. мед. наук / Е. Ю. Волкова. – М., 2014. – 145 с.

16. Гинекология : нац. рук. / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.

17. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.

18. Громова А. Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А. Ю. Громова, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 5–7.

19. Дедов И. И. Синдром гиперпролактинемии / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова. – М. : Триада, 2004. – 304 с.

20. Довжикова И. В. Прогестерон в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции / И. В. Довжикова // Фундам. исслед. – 2010. – № 4. – С. 44–49.

21. Здравоохранение в России : стат. сб. – М. : Росстат, 2016. – 543 с.

22. Значение овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста / Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева, Н. Д. Фанченко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 56–59.

23. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / А. Е. Ильина, М. Л. Станислав, Л. Н. Денисов, Е. Л. Насонов // Науч.-практ. ревматология. – 2011. – № 49 (5). – С. 62–71.

24. Исупова О. Г. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности [Электрон. ресурс] / О. Г. Исупова // Демогр. обозрение. – 2017. – № 4 (1). – С. 35–64. – Режим доступа : https://doi.org/https://doi.org/10.17323/demreview.v4i1.6987.

25. Кадырова Л. В. Сывороточный уровень IL-2 и IL-15 в динамике беременности / Л. В. Кадырова, Н. Ю. Сотникова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – №2 (57). – С. 46–48.

26. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.

27. Клиническая характеристика бесплодия и оценка использованных методов терапии и ВРТ / Р. Б. Балтер, М. А. Богданова, Л. П. Щеголенкова, И. А. Вершинин // Междисциплинарный подход к сохранению репродуктивного здоровья : сб. науч. тр., посвящ. 30-летию образования кафедры акушерства и гинекологии ИПО Самар. гос. мед. ун-та. – Самара : Офорт, 2013. – 332 с.

28. Клиническая характеристика женщин, использующих методы вспомогательных репродуктивных технологий / Л. И. Трубникова, А. В. Самойлова, О. А. Маринова, С. Г. Милаев // Ульян. мед.-биол. журн. – 2015. – № 4. – С. 61–71.

29. Коган И. Ю. Секреция колониестимулирующих факторов в яичниках у больных с бесплодием в цикле ЭКО / И. Ю. Коган, Н. О. Мотовилова, А. А. Тотолян // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2012. – Т. 61, № 3. – С. 35–40.

30. Колесников Д. Б. Психическое состояние женщин с бесплодием в старшем репродуктивном возрасте / Д. Б. Колесников, К. С. Ермоленко, А. В. Соловьева // Клин. медицина. – 2013. – Т. 91, № 6. – С. 38–41.

31. Комиссарова Ю. В. Трубно-перитонеальное бесплодие: клиническое значение определения сосудисто-эндотелиального фактора роста в прогнозировании синдрома гиперстимуляции яичников / Ю. В. Комиссарова, Л. Н. Кузьмичев // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 50–54.

32. Концепция создания информационной системы в здравоохранении на период до 2020 года [Электрон. ресурс] / М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации. – М., 2011. – Режим доступа : http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/projects/838.

33. Корсак В. С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2009 г. / В. С. Корсак, А. А. Смирнова, О. В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2012. – № 1. – С. 8–16.

34. Корсак В. С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2010 г. / В. С. Корсак, А. А. Смирнова, О. В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2013. – № 1. – С. 7–16.

35. Корсак В. С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2011 г. / В. С. Корсак, А. А. Смирнова, О. В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2013. – № 5. – С. 7–21.

36. Корсак В. С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2012 г. / В. С. Корсак, А. А. Смирнова, О. В. Шурыгина // Проблемы репродукции. 2014; . – № 5. – С. 13-21.

37. Корсак В. С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2013 г. / В. С. Корсак, А. А. Смирнова, О. В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2015. – № 21 (6). – С. 16–32.

38. Корсак В. С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2014 г. / В. С. Корсак, А. А. Смирнова, О. В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2016. – № 22 (5). – С. 10–21.

39. Корсак В. С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2015 г. / В. С. Корсак, А. А. Смирнова, О. В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2017. – № 23 (5). – С. 8–22.

40. Костючек И. Н. Гистологические и молекулярные маркеры эндометрита при бесплодии / И. Н. Костючек, С. В. Никитин, М. А. Клещев // Проблемы репродукции : III Междунар. конгр. по репродуктив. медицине. – М., 2009. – С. 282.

41. Крылова Ю. С. Иммуногистохимические критерии имплантационной восприимчивости эндометрия: дис. канд. мед. наук / Ю. С. Крылова. – Спб., 2015. – 123 с.

42. Кузнецова Т. Н. Генетическая информативность 3'UTR(TC->CA)- и del425-полиморфизмов гена c-fms человека: дис. канд. биол. Наук / Т.Н. Кузнецова. – Новосибирск, 2004. – 156 с.

43. Кулаков В. И. Лечение женского и мужского бесплодия / В. И. Кулаков, Б. В. Леонов, Л. Н. Кузьмичев. – М. : МИА, 2005. – 592 с.

44. Литвин Н. В. Иммунологические взаимодействия организма у женщин с бесплодием, включенных в программу IVF / Н.В. Литвин // Здоровье женщины. – 2017. – № 6 (122). – С. 136–139.

45. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина. – М. : МИА, 2007. – 1064 с.

46. Маслова М. А. Подготовка пациенток с бесплодием к программе экстракорпорального оплодотворения с учетом молекулярно-генетических маркеров в эндометрии: дис. канд. мед. наук / М. А. Маслова. – М., 2015. – 161 с.

47. Мотовилова Н. О. Значение иммунологических факторов в прогнозе эффективности циклов ЭКО у женщин репродуктивного возраста: дис. канд. мед. наук / Н. О. Мотовилова. – Спб., 2012. – 161 с.

48. Мотовилова Н. О. Роль иммунных факторов в функционировании репродуктивной системы женщины / Н. О. Мотовилова, И. Ю. Коган, А. А. Тотолян // Урал. мед. журн. – 2010. – № 04 (69). – С. 117–121.

49. Мурадова И. В. Тенденции рождаемости в России в условиях демографического перехода / И. В. Мурадова // Социология власти. – 2010. – № 8. – С. 64–72.

50. Назаренко Т. А. Стимуляция функции яичников / Т. А. Назаренко. – М. : МЕДпресс-информ, 2015. – 288 с.

51. Нарушения экспрессии FAS и FASL молекул лимфоцитами и макрофагами эндометрия женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, участвующих в программе экстракорпорального оплодотворения / А. В. Бойцова, И. К. Богатова, Ю. С. Анциферова, Л. В. Кулида // Мед. иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4–5. – С. 418–419.

52. Насонов Е. Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е. Л. Насонов, М. С. Елисеев // Науч.-практ. ревматология. – 2016. – № 1. – С. 60–77.

53. Никитин А. И. Следует ли улучшать демографические показатели с помощью вспомогательных репродуктивных технологий? / А. И. Никитин // Биосфера. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 386–389.

54. Нифантова Р. В. Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия как социальные инновации в системе здравоохранения / Р. В. Нифантова // Учен. Зап. ЗабГУ. Сер. Философия, социология, культурология, соц. работа. – 2013. – № 4 (51). – С. 96–110.

55. Пат. 2430379 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/74. Способ прогнозирования наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в стандартном длинном протоколе стимуляции суперовуляции / Г. М. Савельева, Н. Л. Шимановский, П. А. Клименко [и др.]. ; опубл. 27.09.2011 // Изобретения. Полезные модели. – 2011. – № 27. – С. 1–7.

56. Пат. 2474822 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/53. Способ прогнозирования исхода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов / Е. В. Полумиксова, А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова [и др.]. – 2011139004/15 ; Заявл. 26.09.2011 ; опубл. 10.02.2013. Бюл. № 4.

57. Пат. 2476142 Российская Федерация, МПК A 61 B 5/00. Способ прогноза результата экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов / Д. О. Мазуров, В. В. Ковалев. – 2011128984/14 ; заявл. 12.07.2011 ; опубл. 27.02.2013. Бюл. № 6

58. Пат. 2581027 Российская Федерация, МПК, G 01 N 33/68 . Способ прогнозирования исходов программы ЭКО и ПЭ / Т. Л. Боташева, Ю. А. Ли, В. А. Линде [и др.]. ; 2015118780/15, заявл. 19.05.2015 ; опубл. 10.04.2016, Бюл. № 10.

59. Повышенный уровень прогестерона в день введения триггера овуляции как предиктор неудачи имплантации в цикле ЭКО / А. И. Меркулова, Д. А. Ниаури, А. М. Гзгзян // Доктор.Ру. – 2014. – № 8–1 (96). – С. 24–30.

60. Подзолкова Н. М. Особенности ВРТ у пациенток с ожирением (обзор литературы) / Н. М. Подзолкова, М. Б. Аншина, Ю. А. Колода // Проблемы репродукции. – 2008. – № 4. – С. 44–45.

61. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 и интерлейкина-4 при сенсибилизации детей раннего и дошкольного возраста к Streptococcus pyogenes [Электрон. ресурс] / А. В. Шабалдин, Е. В. Шабалдина, С. В. Рязанцев, А. С. Симбирцев // Инфекция и иммунитет. – 2016. – № 6 (1). – С. – 45–54. – Режим доступа : https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-1-45-54.

62. Получение и свойства интерлейкина-1 из моноцитов крови человека/ С. А. Кетлинский, В. Г. Конусова, А. С. Симбирцев [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1988. – Т. 106, № 11. – С. 581–583.

63. Посисеева Л. В. Иммунология ранних сроков беременности: подготовка эндометрия к имплантации (обзор литературы) / Л. В. Посисеева, М. С. Тулупова, Е. А. Калинина // Доктор.Ру. – 2013. – № 7–1 (85). – С. 74–78.

64. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / И. В. Кузнецова, Н. С. Землина, Т. Н. Рашидов, М. А. Коваленко // Эффективн. фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1 (5). – С. 42–46.

65. Прогностическая модель оценки эффективности лечения бесплодия с помощью ЭКО / А. А. Останин, Б. И. Айзикович, И. В. Айзикович, Е. Р. Черных // Проблемы репродукции. – 2006. – № 4. – С. 63–69.

66. Региональные аспекты мертворождаемости в Российской Федерации в 2008 г. / О. Г. Фролова, И. И. Паленая, М. П. Шувалова, Л. П. Сухано-ва // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 105–109.

67. Репина М. А. Прогестерон и беременность / М. А. Репина // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2011. – Т. 60, №. 3. – С. 130–135.

68. Роль некоторых генетических полиморфизмов в невынашивании беременности / А. А. Никитина, Е. М. Демидова, О. Н. Садекова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2007. – № 6. – С. 83–89.

69. Роль некоторых цитокинов в эффективности лечения бесплодия

методом экстракорпорального оплодотворения / Н. О. Мотовилова, И. Ю. Коган, К. А. Сысоев [и др.] // Мед. иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4–5. – С. 373–382.

70. Русанова Н. Е. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: история, проблемы, демографические перспективы / Н. Е. Русанова // Журн. Исслед. Соц. политики. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 69–87.

71. Сеидова Л. А. Основы регуляции имплантации (молекулярно-биологические аспекты) / Л. А. Сеидова, К. А. Яворовская // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 79–83.

72. Сельков С. А. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты / С. А. Сельков, Д. И. Соколов // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2010. – Т. 59, № 1. – С. 6–10.

73. Симбирцев А. С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику / А. С. Симбирцев // Мед. иммунология. – 2001. – № 3. – С. 431–438.

74. Симбирцев А. С. Роль цитокинов в регуляции эмбрионального развития и формировании первичных иммунодефицитов / А. С. Симбирцев // Рос. иммунол. журн. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 12–14.

75. Системные и локальные изменения L-селектина и лиганда МЕКА-79 при трубном бесплодии в программах ЭКО/ИКСИ / В. А. Бурлев, Н. А. Ильясова, А. С. Онищенко, Л. Н. Кузьмичев // Проблемы репродукции. – 2013. – № 6. – С. 43–50.

76. Содержание и прогностическое значение некоторых цитокинов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у женщин с синдромом поликистозных яичников, участвующих в программе ЭКО / В. В. Лихачева, Р. М. Зорина, Л. Г. Баженова [и др.] // Медицина в Кузбасе. – 2017. – № 4. – С. 34–38.

77. Соколов Д. И. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты / Д. И. Соколов, С. А. Сельков ; ред. Э. К. Айламазян. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2012. – 208 с.

78. Сотникова Н. Ю. Иммунные механизмы имплантации / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова // Рос. Иммунол. журн. – 2014. – Т. 8 (17), № 2. – С. 134–142.

79. Сравнительный анализ содержания $\alpha_2$-макроглобулина и ассоциированного с беременностью $\alpha_2$-гликопротеина в сыворотке крови женщин при экстракорпоральном оплодотворении / Н. В. Мальцева, Л. А. Маркина, Л. Г. Баженова // Сиб. мед. журн. – 2007. – Т. 22, № 4. – С. 60–65.

80. Стать матерью во что бы то ни стало: муки бесплодия // Бюл. ВОЗ. –2010. – Вып. 88, № 12. – С. 877–953.

81. Узлова Т. В. Иммунологическое бесплодие: проблемы и возможности / Т. В. Узлова, Е. К. Лейхнер, О. В. Маркина // Человек. Спорт. Медицина. – 2011. – № 26 (243). – С. 100–103.

82. Уровни цитокинов, альфа-2-макроглобулина и его активной транспортной формы у женщин с бесплодием трубного генеза при экстракорпоральном оплодотворении / В. Н. Зорина, Л. А. Маркина, С. В. Архипова [и др.] // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4–5. – С. 389–396.

83. Усольцева Е. О. Прогнозирование эффективности ЭКО у женщин с повторными неудачами имплантации на основании иммуногистохимических параметров эндометрия / Е. О. Усольцева // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2017. – Т. 64, спецвып. – С. 153–154.

84. Харламов С. О. Основы демографической политики Российской Федерации / С. О. Харламов, П. В. Несмелов // Вестн. Моск. ун-та МВД России. – 2012. – № 8. – С. 29–33.

85. Хачатрян Л. А. Рождаемость в современном российском обществе: особенности и последствия / Л. А. Хачатрян // Вестн. Перм. ун-та. Философия. Психология. Социология. – 2011. – № 4. – С. 98–106.

86. Шарфи Ю. Н. Роль гемодинамических и молекулярно-биологических факторов рецептивности эндометрия в программах

экстракорпорального оплодотворения: дис. канд. мед. наук / Ю. Н. Шарфи. – Спб., 2015. – 138 с.

87. Шарфи Ю. Н. Цитокины и факторы роста как маркеры имплантационной способности эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения / Ю. Н. Шарфи // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2013. – № 62 (4). – С. 88–96.

88. Шаховская Е. Натуральный прогестерон в акушерской практике / Е. Шаховская // Врач. – 2011. – №7. – С. 49–52.

89. Шмагель К. В. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев // Успехи физиол. наук. – 2004. – Т. 35, № 3. – С. 61–71.

90. Экспрессия рецепторов прогестерона в мононуклеарах периферической крови и успех вспомогательной репродуктивной технологии / Е. Н. Карева, Д. А. Тихонов, В. Д. Куваева [и др.] // Молекуляр. медицина. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 60–67.

91. Яворская С. Д. Оценка эффективности методов ВРТ у пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией / С. Д. Яворская, В. В. Востриков, В. М. Нагайцев // Вестн. НГУ. Сер. Биология, клин. медицина. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 171–175.

92. A central nervous system restricted isoform of the interleukin-1 receptor accessory protein modulates neuronal responses to interleukin-1 / D. E. Smith, B. P. Lipsky, C. Russell [et al.] // Immunity. – 2009. – Vol. 30. – P. 817–831.

93. A ERK/RSK-mediated negative feedback loop regulates M-CSF-evoked PI3K/AKT activation in macrophages / L. Wang, C. Iorio, K. Yan [et al.] // FASEB J. – 2018. – Vol. 32(2). – P. 875-887.

94. A functional polymorphism in CSF1R gene is a novel susceptibility marker for lung cancer among never-smoking females / H.G. Kang, S.Y. Lee, H. S. Jeon [et al] // J. of Thor. Oncol. – 2014. – Vol. 9, № 11. P. 1647 – 1655.

95. A study on significant biochemical changes in the serum of infertile women / S. Sathiyanarayanan, J. S. Sundar, E. K. Madhankumar [et al.] // J. Curr. Res. Aca. Rev. – 2014. – Vol. 2. – P. 96–115.

96. Activation of the protein kinase A pathway in human endometrial stromal cells reveals sequential categorical gene regulation / E. P. Tierney, S. Tulac, S.-T. J. Huang, L. C. Giudice // Physiol. Genomics. – 2003. – Vol. 16. – P. 47–66.

97. Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization / J. E. Garcia, A. A. Acosta, J. G. Hsiu, H. W. Jones // Fertility and Sterility. – 1984. – Vol. 41, № 1. – P. 31–35.

98. Ahmad M. Comparison of 2 Sample Processing Methods and 9 Commercial Immunoassays for the Detection of Interleukin-1α in the Serum of Patients with Abdominal Aortic Aneurysm / M. Ahmad, R. K. Vohra, A. W. Bradbury // Ann. Vasc. Surg. – 2018. – Apr., Vol. 48. – P. 182–188. doi:10.1016/j.avsg.2017.10.009.

99. Al-Ghamdi A. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET)outcome / A. Al-Ghamdi, S. Coskun, S. Al-Hassan // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2008. – Vol. 6. – P. 37.

100. Allergens of permanent hair dyes induces epidermal damage, skin barrier loss and IL-1α increase in epidermal in vitro model / T. B. Zanoni, T. N. Pedrosa, C. M. Catarino [et al.] // Food. Chem. Toxicol. – 2018. – Vol. 112. – P. 265–272.

101. Altered expression of a cell-cycle suppressor gene, Tob-1, in endometriotic cells by cDNA array analyses / D. I. Lebovic, R. A. Baldocchi, M. D. Mueller, R. N. Taylor // Fertility and Sterility. – 2002. – Vol. 78. – P. 849–854.

102. An increase in IL-1β concentrations in embryo culture-conditioned media obtained by in vitro fertilization on day 3 is related to successful

implantation / K. Sequeira, A. Espejel-Núñez, E. Vega-Hernández [et al.] // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2015. – Vol. 32(11). – P. 1623–1627.

103. An insertion/deletion polymorphism at the microRNA-122 binding site in the interleukin-1α 3'-untranslated region is associated with a risk for osteoarthritis / F. Yang, A. Hu, D. Zhao [et al.] // Molecular Medicine Reports. – 2015. – Vol. 12, № 4. – P. 6199–6206.

104. Analysis of intra-uterine cytokine concentration and matrix-metalloproteinase activity in women with recurrent failed embryo transfer / N. Inagaki, C. Stern, J. Mc Bain [et al.] // Human Reproduction. – 2003. – Vol. 18 (3). – P. 608–615.

105. Apparent role of the macrophage growth factor CSF-1 in placental development / J. W. Pollard, A. Bartocci, R. Arececi [et al.] // Nature. – 1987. – Vol. 330. – P. 484–486.

106. Arend W. P. Effects of immune complexes on production by human monocytes of interleukin 1 or an interleukin 1 inhibitor // W. P. Arend, F. G. Joslin, R. J. Massoni // J. Immunol . –1985. – Vol. 134. – P. 3868–3875.

107. Arend W. P. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines / W. P. Arend, G. Palmer, C. Gabay // Immunol. Rev. – 2008. – Vol. 223. – P. 20–38.

108. Assisted Reproductive Technology // National Summary Report, 2014. – Atlanta Centres for Disease control and prevention 2016. – 78 p.

109. Assisted Reproductive Technology in Australia and New Zealand 2014 / K. Harris, O. Fitzgerald, R. Paul [et al.] // National Perinatal Epidemiology and Statistics Unit, the University of New South Wales. – Sydney, 2016. –96 p.

110. Association between colony-stimulating factor 1 receptor gene polymorphisms and asthma risk / E. K. Shin, S.-H. Lee, S.-H. Cho [et al.] // Human Genetics. – 2010. – Vol. 128, № 3, P. 293–302.

111. Association between interleukin 1 receptor antagonist gene 86-bp VNTR polymorphism and sepsis: A meta-analysis [Электрон. ресурс] / Fang Fang,

Jian Pan, Yiping Li [et al.] // Human Immunology. – 2015. – Vol. 76, Iss. 1. – P. 1–5. – Режим доступа : https://doi.org/10.1016/j.humimm.2014.12.013.

112. Association of the IL1RN gene VNTR polymorphism with human male infertility [Электрон. ресурс] / D. Jaiswal, S. Trivedi, R. Singh [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (12). – Режим доступа : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23251650.

113. Association of the IL-1RN variable number of tandem repeat polymorphism and Helicobacter pylori infection: A meta-analysis [Электрон. ресурс] / J. Zhang, X. Sun, J. Wang [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12 (4). – P. e0175052. – Режим доступа : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 28384207.

114. Association of 86 bp variable number of tandem repeat (VNTR) polymorphism of interleukin-1 receptor antagonist (IL1RN) with susceptibility and clinical activity in rheumatoid arthritis [Электрон. ресурс] / S. Ramírez-Pérez, M. Salazar-Páramo, S. Pineda-Monjarás [et al.] // Clin Rheumatol. – 2017. – Vol. 36. – P. 1247–1252. – Режим доступа : https://doi.org/ 10.1007/s10067-017-3610-0.

115. Bankers-Fulbright J. L. Interleukin-1 signal transduction / J. L. Bankers-Fulbright, K. R. Kalli, D. J. McKean // Life Sci. – 1996. – Vol. 59. – P. 61–83.

116. Bartocci A. Regulation of colony-stimulating factor-1 during pregnancy / A. Bartocci, J. W. Pollard, E. R. Stanley // Journal of Experimental Medicine. – 1986. – Vol. 164. – P. 956–961.

117. Baskind N. E. Follicular-phase ovarian follicular fluid and plasma cytokine profiling of natural cycle in vitro fertilization patients / N. E. Baskind, N. M. Orsi, V. Sharma // Fertility and Sterility. – 2014. – Vol. 102, Iss. 2. – P. 410–418.

118. Bhatnagar P. CSF-1 and mouse preimplantation development in vitro / P. Bhatnagar, V. E. Papaioannou, J. D. Biggers // Development. – 1995. – Vol. 121. – P. 1333–1339.

119. Bigonnesse F. Triphasic expression of interleukin-1 receptor type I in human endometrium throughout the menstrual cycle of fertile women and women

with unexplained infertility / F. Bigonnesse, Y. Labelle, A. Akoum // FertilSteril. – 2001. – Vol. 75. – P. 79–87.

120. Biological activity of a proteoglycan form of macrophage colony-stimulating factor and its binding to type V collagen. / S. Suzu, T. Ohtsuki, M. Makishima [et al.] // J. Biol. Chem. – 1992. – Vol. 267 (24). – P. 16812-16815.

121. Biology and action of colony-stimulating factor 1. / E.R. Stanley, K.L. Berg, D.B. Einstein [et al.] // Mol. Reprod. Dev. – 1997. – Vol. 46. – P. 4-10.

122. Bondza P.K. Postgestational effects of macrophage migration inhibitory factor on embryonic implantation in mice / P.K. Bondza, C.N. Metz, A. Akoum // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90. – P. 1433-1443.

123. Boraschi D. The interleukin-1 receptor family / D. Boraschi, A. Tagliabue // Vitam. Horm. – 2006. – Vol. 74. – P. 229–54.

124. cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily / J. E. Sims, C. J. March, D. Cosman [et al.] // Science. – 1988. – Vol. 241. – P. 585–589.

125. c-Fms tyrosine 559 is a major mediator of M-CSF-induced proliferation of primary macrophages. / S. Takeshita, R. Faccio, J. Chappel [et al.] // J Biol Chem. – 2007. – Vol. 282(26). – P. 18980-18990.

126. Chaffin C.L. Follicle growth, ovulation, and luteal formation in primates and rodents: a comparative perspective / C.L. Chaffin, C.A. Vandevoort // Exp. Biol.Med (Maywood). – 2013. – Vol. 238, № 5. – P. 539–548.

127. Changes in macrophage colony-stimulating factor concentration in serum and follicular fluid in in-vitro fertilization and embryo transfer cycles / K. Nishimura, N. Tanaka, T. Kawano [et al.] // Fertility and Sterility. – 1998. – Vol. 69. – P. 53–57.

128. Chitu V. Regulation of Embryonic and Postnatal Development by the CSF-1 Receptor [Электрон. ресурс] / V. Chitu, E. R. Stanley // Current Topics in Developmental Biology. – 2017. – Vol. 123. – P. 229–275. – Режим доступа : https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.10.004.

129. Chromatin-associated CSF-1R binds to the promoter of proliferation-related genes in breast cancer cells / V. Barbetti, A. Morandi, I. Tusa [et al.] // Oncogene. – 2014. – Vol. 33(34). – P. 4359–4364.

130. Circulating level of macrophage colony-stimulating factor can be predictive for human in vitro fertilization outcome / A. Salmassi, L. Mettler, W. Jonat [et al.] // Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 93, № 1. – P. 116–123.

131. Clinical use of colony-stimulating factor-1 in ovulation induction for poor responders / A. Takasaki, T. Ohba, Y. Okamura [et al.] // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90, № 6. – P. 2287–2290.

132. Cloning and chromosome mapping of the human interleukin-1 receptor antagonist gene / A. Lennard, P. Gorman, M. Carrier [et al.] // Cytokine. – 1992. – Vol. 4 (2). – P. 83–89.

133. Cloning and expression of porcine Colony Stimulating Factor-1 (CSF-1) and Colony Stimulating Factor-1 Receptor (CSF-1R) and analysis of the species specificity of stimulation by CSF-1 and Interleukin 34 / D. J. Gow, V. Garceau, R. Kapetanovic [et al.] // Cytokine. – 2012. Vol. 60(3). – P. 793-805.

134. Cohen P. E. Absence of colony stimulating factor-1 in osteopetrotic (csfmop/csfmop) mice disrupts estrous cycles and ovulation / P. E. Cohen, L. Zhu, J. W. Pollard // Biology of Reproduction. – 1997. – Vol. 56. – P. 110–118.

135. Cohen P. E. Colony-stimulating factor-1 plays a major role in the development of reproductive function in male mice / P. E. Cohen, M. P. Hardy, J. W. Pollard // Mol. Endocrinol. – 1997. – Vol. 11. – P. 1636–1650.

136. Colony-stimulating factor-1 and c-fms expression in human endometrial tissues and placenta during the menstrual cycle and early pregnancy / S. W. Kauma, S. L. Aukerman, D. Eirman, T. Turner // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1991. – Vol. 73. – P. 746–751.

137. Colony-stimulating factor-1 (CSF-1) directly inhibits receptor activator of nuclear factor-{kappa}B ligand (RANKL) expression by osteoblasts. / Y. Wittrant, Y. Gorin, S. Mohan [et al.].// Endocrinology. – 2009. Vol. 150(11). – P. 4977-4988.

138. Colony stimulating factor-1 concentrations in blood and follicular fluid during the human menstrual cycle and ovarian stimulation: possible role in the ovulatory process / B. Shinetugs, E. Runesson, N. P. Bonello [et al.] // Hum. Reprod. –1999. – Vol. 14. – P. 1302–1306.

139. Colony stimulating factor-1 exerts direct effects on the proliferation and invasiveness of endometrial epithelial cells [Электрон. ресурс] / S. Aligeti, N. B. Kirma, P. A. Binkely [et al.] // Fertility and Sterility. – 2011. – Vol. 95(8). – P. 2464–2466. – Режим доступа : http://doi.org/10.1016/j. fertnstert.2011.03. 026.

140. Comparison of two polymorphisms of IL-1 gene family: IL-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis / X. Fang, C. Schroder, A. Hoeft, F. Stuber // Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 27. – P. 1330–1334.

141. Corbacioğlu A. Effects of endometrial thickness and echogenic pattern on assisted reproductive treatment outcome / A. Corbacioğlu, B. Baysal // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 36, № 3. – P. 145–147.

142. CSF-1-a mononuclear phagocyte lineage-specific hemopoietic growth factor / E. R. Stanley, L. J. Guilbert, R. J. Tushinski, S. H. Bartelmez // J. Cell. Biochem. – 1983. – Vol. 21. – P. 151–159.

143. CSF-1-induced Src signaling can instruct monocytic lineage choice / M. Endele, D. Loeffler, K. D. Kokkaliaris [et al.] // Blood. – 2017. – Vol. 129(12). – P. 1691-1701.

144. Cui W. Mother or nothing: the agony of infertility / W. Cui // Bull. World. Health. Organ. – 2010. – Vol. 88. – P. 881–882.

145. Cytokine production by maternal limphocytes during normal human pregnancy and in recurrent abortion / R. Raghupathy, M. Makhseed, F. Azizieh // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15. – P. 713–718.

146. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to IL-1 receptor gene polymorphism / V. Danis, M.

Millington, V. Hyland, D. Grennan // Clin. Exp. Immunol. – 1995. – Vol. 99. – P. 303–310.

147. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation [Электрон. ресурс] / E. Dimitriadis, C. A. White, R. L. Jones, L. A. Salamonsen // Human Reproduction Update. – 2005. – Vol. 11, Iss. 6, 1 Nov. – P. 613–630. – Режим доступа : https://doi.org/10.1093/humupd/ dmi023.

148. Cytokines in ovarian folliculogenesis, oocyte maturation and luteinisation / S. L. Field, T. Dasgupta, M. Cummings, N. M. Orsi // Mol. Reprod. Dev. –2014. – Vol. 81(4). – P. 284–314.

149. Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF / J. Y. Phelps, A. S. Levine, T. N. Hickman [et al.] // Fertility and Sterility. – 1998. – Vol. 69, № 6. – P. 1015–1019.

150. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion / K. H. Chao, Y. S. Yang, H. N. Ho [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 1995. – Vol. 34. – P. 274–280.

151. Detection of IL-1β in culture media supernatants of pre-implantation human embryos; its relation with embryo grades and development / E. A. Taşkın, V. Baltacı, G. Cağıran [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 28, № 4. – 296-298.

152. Detection of implantation-related cytokines in cervicovaginal secretions and peripheral blood of fertile women during ovulatory menstrual cycles / A. R. Gargiulo, R. N. Fichorova, J. A. Politch [et al.] // Fertility and Sterility. – 2004. – Vol. 82, Suppl. 3. – P. 1226–1234.

153. Detection of two polymorphic sites in the human c-fms gene: Allele frequencies in several Russian populations / A. G. Romashchenko, T. N. Kuznetsova, Ya. S. Ruzankina [et al.] // Genetika. – 2002. – Vol. 38, № 1. – P. 33–40.

154. Developmental and functional significance of the CSF-1 proteoglycan chondroitin sulfate chain. / S. Nandi, M. P. Akhter, M. F. Seifert [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 107(2). – P. 786-795.

155. Dinarello C. A. Interleukin-1 / C. A. Dinarello // Cytokine Growth. Factor. Rev. – 1997. – Vol. 8. – P. 253–265.

156. Dinarello C. A. The interleukin-1 family: 10 years of discovery / C. A. Dinarello // FASEB J. –1994. – Vol. 8. – P. 1314–1325.

157. Distinct in vivo roles of colony-stimulating factor-1 isoforms in renal inflammation. / M. H. Jang, D. M. Herber, X. Jiang [et al.] // J Immunol. – 2006. – Vol. 177(6). – P. 4055-4063.

158. Dunne A. The interleukin-1 receptor / Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense [Электрон. ресурс] / A. Dunne, L. A. O'Neill // Sci. STKE. – 2003. – Vol. 2003, Iss. 171. – P. re3. – Режим доступа : http://stke.sciencemag.org/content/2003/171/re3.

159. Effect of all-trans-retinoic acid on c-fms proto-oncogene [colony-stimulating factor 1 (M-CSF) receptor] expression and M-CSF-induced invasion and anchorage-independent growth of human breast carcinoma cells. / E. Sapi, M. Flick, K. Tartar [et al] // Cancer Res. – 1999. – Vol. 59(21). – P. 5578-5585.

160. Effects of colony stimulating factor-1 on human extravillous trophoblast growth and invasion / G. S. Hamilton, J. J. Lysiak, A. J. Watson, P. K. Lala // J. Endocrinol. – 1998. – Vol. 159 (1). – P. 69–77.

161. Effects of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene 86 bp VNTR polymorphism on recurrent pregnancy loss: a case-control study / Y. S. Hajizadeh, E. Emam, M. Nottagh [et al.] // Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. – 2017. – Vol. 30(3). – 3 Apr. 2018. from doi:10.1515/hmbci-2017-0010.

162. Effects of macrophage colony-stimulating factor on folliculogenesis in gonadotrophin-primed immature rats / K. Nishimura, N. Tanaka, A. Ohshige [et al.] // Journal of Reproduction and Fertility. – 1995. – Vol. 104. – P. 325–330.

163. Effect of macrophages on proliferation of granulosa cells in the ovary in rats / Y. Fukumatsu, H. Katabuchi, M. Naito [et al.] // J. Reprod. Fertil. –1992. – Vol. 96. – P. 241–249.

164. Effects of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1 alpha, macrophage colony stimulating factor and transforming growth factor beta on trophoblastic matrix metalloproteinases / A. Meisser, D. Chardonnens, A. Campana [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 5. – P. 252-260.

165. Elevated progesterone in GnRH agonist down regulated in vitro fertilisation (IVFICSI) cycles reduces live birth rates but not embryo quality / R. Lahoud, M. Kwik, J. Ryan [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 285, № 2. – P. 535–540.

166. Elevated serum interleukin-1β levels and interleukin-1β-to-interleukin-1 receptor antagonist ratio 1 week after embryo transfer are associated with ectopic pregnancy / J. Lekovich, G. Doulaveris, T. Orfanelli [et al.] // Fertility and Sterility. – 2015. – Vol. 104, Iss. 5. – P. 1190–1194.

167. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist / C. Simon, A. Frances, G. N. Piquette [et al.] // Endocrinology. – 1994. – Vol. 134. – P. 521–528.

168. Embryonic regulation of integrins beta 3, alpha 4, and alpha 1 in human endometrial epithelial cells in vitro / C. Simon, M. J. Gimeno, A. Mercader [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1997. – Vol. 82. – P. 2607–2616.

169. Endocrine modulation of alloimmune tolerance induction during implantation / T. Guergan, A. Deminol (Eds.) Proceedings of the 13th World Congress on In Vitro Fertilization / T. Mori, T. Koshiba, T. Kano, Y. Odawara // Assisted Reproduction and Genetics. Medimond. – Bologna, 2006. – P. 425–432.

170. Endometrial stromal cells undergoing decidualization down-regulate their properties to produce proinflammatory cytokines in response to interleukin-1 beta via reduced p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation / O.

Yoshino, Y. Osuga, Y. Hirota [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. –2003. – Vol. 88. – P. 2236–2241.

171. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis/ A. Kasius, J. G. Smit, H. L. Torrance [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 530–541.

172. Espey L. L. Ovulation as an inflammatory reaction – a hypothesis / L. L. Espey // Biol Reprod. – 1980. – Vol. 22. – P. 73–106.

173. Expected poor ovarian response in predicting cumulative pregnancy rates: a powerful tool / D. J. Hendriks, E. R. te Velde, C. W. Looman [et al.] // Reproductive biomedicine online. – 2008. – Vol. 17(5). – P. 727–736.

174. Expression and regulation of growth-regulated oncogene alpha in human endometrial stromal cells / K. Nasu, K. Fujisawa, K. Arima [et al.] // Molecular Human Reproduction. – 2001. – Vol. 7. – P. 741–746.

175. Expression of colony-stimulating factor-1 (CSF-1) in the human uterus and placenta / E. Daiter, S. Pampfer, Y. G. Yeung [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1992. – Vol. 74. – P. 850–858.

176. Expression of interleukin-1 system mRNA in single blastomeres from human preimplantation embryos / J. S. Krussel, C. Simon, M. C. Rubio [et al.] // Human Reproduction. – 1998. – Vol. 13. – P. 2206–2211.

177. Expression of mRNA and protein of macrophage colony-stimulating factor and its receptor in human follicular luteinized granulosa cells / A. Salmassi, Z. Zhang, A. G. Schmutzler [et al.] // Fertility and Sterility. – 2005. – Vol. 83. – P. 419–425.

178. Expression of superoxide dismutase (SOD) in adenomyosis / M. Ishikawa, T. Nakata, Y. Yaginuma [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1993. – Vol. 169. – P. 730–734.

179. Expression of the colony-stimulating factor-1 (c-fms proto-oncogene product) in the human uterus and placenta / S. Pampfer, E. Daiter, D. Baird [et al.] // Biology of Reproduction. – 1992. – Vol. 46. – P. 48–57.

180. Expression of the colony-stimulating factor-1 receptor (c-fms product) by cells at the human uteroplacental interface / P. P. Jokhi, G. Chumbley, A. King [et al.] // Laboratory Investigations. – 1993. – Vol. 68. – P. 308–320.

181. Fazleabas A. T. Implantation: embryonic signals and the modulation of the uterine environment – a review / A. T. Fazleabas, J. J. Kim, Z. Strakova // Placenta. – 2004. – Vol. 25. – P. 26–31.

182. Female Tract Cytokines and Developmental Programming in Embryos / S. Robertson, P. Y. Chin, J. Schjenken, J. Thompson // Leese H., Brison D. (eds.). Cell Signaling During Mammalian Early Embryo Development. Advances in Experimental Medicine and Biology. – N. Y.: Springer, 2015. – Vol. 843. – P. 173–213.

183. Fixe P. Macrophage colony-stimulating-factor (M-CSF or CSF-1) and its receptor: structure-function relationships. / P. Fixe, V. Praloran // Eur Cytokine Netw. – 1997. – Vol. 8(2). – P. 125-136.

184. Follicular development and ovulation in macrophage colony-stimulating factor-deficient mice homozygous for the osteopetrosis (op) mutation / M. Araki, Y. Fukumatsu, H. Katabuchi [et al.] // Biology of Reproduction. – 1996. – Vol. 54. – P. 478–484.

185. Gabay C. IL-1 pathways in inflammation and human diseases / C. Gabay, C. Lamacchia, G. Palmer // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010. – Vol. 6. – P. 232–241.

186. Garlanda C. TIR8/SIGIRR: an IL-1R/TLR family member with regulatory functions in inflammation and T cell polarization / C. Garlanda, H. J. Anders, A. Mantovani // Trends Immunol. – 2009. – Vol. 30. – P. 439–46.

187. Gene expression of macrophage colony stimulating factor and its receptor in human placenta and decidua / F. Saji, C. Azuma, T. Kimura [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 1990. – Vol. 24. – P. 99–104.

188. Gonzalez R. R. Leptin upregulates beta3-integrin expression and interleukin-1beta, upregulates leptin and leptin receptor expression in human

endometrial epithelial cell cultures / R. R. Gonzalez, P. Leavis // Endocrine. –2001. – Vol. 16. – P. 21–28.

189. Gow D.J. CSF-1, IGF-1, and the control of postnatal growth and development. / D. J. Gow, D. P. Sester, D. A. Hume // J Leukoc Biol. – 2010. – Vol. 88(3). – P.475-481.

190. Gruber Ch. J. The role of dydrogesterone in recurrent abortion / Ch. J. Gruber, J. C. Huber // J. Steroid. Biochem. Molecul. Biol. – 2005. – Vol. 97. – P. 416–420.

191. Harlow D. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review / D. Harlow, M. R. Campbell // BJOG: an International Journal of 97 Obstetrics and Gynaecology. – 2014. – Vol. 111. – P. 6–16.

192. Haroon J. Heritability of IL-1A Gene Promoter Polymorphism in Patients With Coronary Artery Disease: A Trio-Family Study / J. Haroon, S. Hussain, Q. Javed // Laboratory Medicine. – 2015. – Vol. 46, Iss. 1. – P. 20–25. – Режим доступа : https://doi.org/10.1309/LM1SAPZQRNQT4BO9.

193. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS): update on molecular genetics / C. Stabile, I. Taglia, C. Battisti [et al.] // Neurol. Scien. – 2016. – Vol. 37. – P. 1565–1569.

194. High expression of colony-stimulating factor 1 receptor associates with unfavorable cancer-specific survival of patients with clear cell renal cell carcinoma / L. Yang, Y. Liu, H. An [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 23. – P. 1044–1052.

195. Hormonal and cytokine regulation of early implantation. / A. Makrigiannakis, V. Minas, S. N. Kalantaridou [et al.] // Trends Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 17(5). – P. 178-185.

196. Hormonal regulation in the production of macrophage colony-stimulating factor and transforming growth factor-beta by human endometrial stromal cells in culture / H. Kanzaki, H. Hatayama, S. Narukawa [et al.] // Horm. Res. – 1995. – Vol. 44. – P. 30–35.

197. Huang J. C. The expression of vascular endothelial growth factor isoforms in cultured human endometrial stromal cells and its regulation by 17beta-oestradiol / J. C. Huang, D. Y. Liu, M. Y. Dawood // Mol. Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 4. – P. 603–607.

198. Human CSF-1: molecular cloning and expression of 4-kb cDNA encoding the human urinary protein. / G. G. Wong, P. A. Temple, A. C. Leary [et al.] // Science. – 1987. – Vol. 235(4795). – P. 1504-1508.

199. Human intraovarian interleukin-1 (IL-1) system (highly compartmentalized and hormonally dependent regulation of the genes encoding IL-1, its receptor, and its receptor antagonist) / A. Hurwitz, J. Loukides, E. Ricciarelli [et al.] // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 89. – P. 1746–1754.

200. Hurme M. IL-1 receptor antagonist plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1 RAand IL-1 beta genes / M. Hurme, S. Santtila // Eur. J. Immunol. – 1998. – Vol. 28. – P. 2598–2560.

201. Identification of binding domains for basic fibroblast growth factor in proteoglycan macrophage colony-stimulating factor. / S. Suzu, F. Kimura, H. Matsumoto [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. 1997;230(2):392-7.

202. Identification of genes regulated by interleukin-1β in human endometrial stromal cells / M. Rossi, A. M. Sharkey, P. Viganò [et al.] // Reproduction. – 2005. – Vol. 130 (5). – P. 721–729.

203. Identification of the ligand-binding regions in the macrophage colony-stimulating factor receptor extracellular domain. / Z. Wang, G.M. Myles, C.S. Brandt [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 1993. – Vol. 13. – P. 5348-5359.

204. IL1 receptor antagonist gene IL1-RN variable number of tandem repeats polymorphism and cancer risk: a literature review and meta-analysis [Электрон. ресурс] / Y. Zhang, C. Liu, H. Peng [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (9). – P. e46017. – Режим доступа : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23049925.

205. IL-1β inhibits connexin 43 and disrupts decidualization of human endometrial stromal cells through ERK1/2 and p38 MAP kinase / Yu. Jie, L. B.

Sarah, Z. Wei [et al.] // Endocrinology. – 2017. – Vol. 158, Iss. 12.– P. 4270–4285. – Режим доступа : https://doi.org/10.1210/ en.2017-00495.

206. IL-1RN VNTR polymorphism and genetic susceptibility to cervical cancer in Portugal /H. Sousa, A. M. Santos, R. Catarino [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Dec. – Vol. 39(12). – P. 10837–10842.

207. IL-34 and M-CSF share the receptor Fms but are not identical in biological activity and signal activation. / T. Chihara, S. Suzu, R. Hassan [et al.] // Cell Death Differ. – 2010. Vol. 17(12). – P. 1917.

208. Implantation: Ovulation induction and endometrial steroid receptors / F. H. Hadi, E. Chantler, E. Anderson [et al.] // Human Reproduction. – 1994. – Vol. 9, №. 12. – P. 2405–2410.

209. In vivo infusion of interleukin-1{beta} and chorionic gonadotropin induces endometrial changes that mimic early pregnancy events in the baboon / Z. Strakova, P. Mavrogianis, X. Meng [et al.] // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146. – P. 4097–4104.

210. Increased expression of macrophage colony-stimulating factor and its receptor in patients withendometriosis / N. M. Budrys, H. B. Nair, Y.-G. Liu [et al.] // Fertility and Sterility. – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. 1129–1135.

211. Induction of an angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukin-1beta / D. I. Lebovic, F. Bentzien, V. A. Chao [et al.] // Molecular Human Reproduction. – 2000. – Vol. 6. – P. 269–275.

212. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection [Электрон. ресурс] / N.-Z. Ma, L. Chen, W. Dai [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2017. – Vol. 15, №. 5. – Режим доступа : https://doi.org/10.1186/ s12958-016-0222-5.

213. Inhibition of follicle-stimulating hormone-induced preovulatory follicles in rats treated with a nonsteroidal negative allosteric modulator of follicle-stimulating hormone receptor / J. Dias, B. Campo, B. Weaver [et al.] // Biol. Reprod. – 2014. – Vol.30. – P. 19 - 26.

214. Inhibition of proliferation and differentiation by RU 486 in human endometrial stromal and epithelial cells in vitro / J. Prange-Kiel, G. M. Rune, D. Wallwiener, L. Kiesel // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2000. – Vol. 108. – P. 275–81.

215. Interferon gamma in successful pregnancies / S. P. Murphy, C. Tayade, A. A. Ashkar [et al.] // Biol. Reprod. – 2009. – Vol. 80. – P. 848-859.

216. Interleukin-1 alpha opposes progesterone-mediated suppression of MMP-7. A possible role of this cytokine during human implantation / K. G. Osteen, E. Sierra-Rivera, N. R. Keller, D. B. Fox // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1997. – Vol. 828. – P. 137–145.

217. Interleukin-1 alpha variation is associated with the risk of developing preeclampsia [Электрон. ресурс] / M. Ghasemi, E. Kashani, A. Fayyaz [et al.] // Europ. J. of Obst. and Gyn. and Reprod. Biol. – Vol. 193. – P. 75–78. – Режим доступа : https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.020.

218. Interleukin-1 and tumor necrosis factor production by human monocytoid cells: study on a single cell level / A. Simbirtsev, E. Prokopieva, E. Ivanova [et al.] // Eur. Cytokine Netw. – 1992. – Vol. 3, № 4. – P. 421–428.

219. Interleukin-1 beta and the endometrium: an inhibitor of stromal cell differentiation and possible autoregulator of decidualization in humans / G. R. Frank, A. K. Brar, H. Jikihara [et al.] // Biology of Reproduction. – 1995. – Vol. 52. – P. 184–191.

220. Interleukin (IL)-1β regulation of IL-1β and IL-1 receptor antagonist expression in cultured human endometrial stromal cells / H.-Y. Huang, Y. Wen, J. S. Kruessel [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 1387–1393.

221. Interleukin-1 deficiency prolongs ovarian lifespan in mice / S. Uri-Belapolsky, A. Shaish, E. Eliyahu [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2014. – Vol. 111, № 34. P. 12492–12497.

222. Interleukin-1 inhibits in vitro decidualization of human endometrial stromal cells / M. Kariya, H. Kanzaki, K. Takakura [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1991. – Vol. 73. – P. 1170–1174.

223. Interleukin-1 inhibits interleukin-15 production by progesterone during in vitro decidualization in human / H. Okada, T. Nakajima, K. Yasuda, H. Kanzaki // J. Reprod. Immunol. – 2004. – Vol. 61. – P. 3–12.

224. Interleukin-1 levels in the supernatant of conditioned media of embryos grown in autologous endometrial coculture: correlation with outcome after in vitro fertilization / S. D. Spandorfer, A. Neuer, H. C. Liu [et al.] // Am. J. of Reprod. & Immun. – 2000. – Vol. 43. – P. 6–11.

225. Interleukin 1 Polymorphisms Contribute to Intervertebral Disc Degenera tion Risk: A Meta-Analysis [Электрон. ресурс] / Z. Wang, Z. Qu, C. Fu [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11(6). – P. e0156412. – Режим доступа : http://doi.org/10.1371/journal.pone.0156412.

226. Interleukin-1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphism is a predictive factor of clinical pregnancy after IVF [Электрон. ресурс] / S. Gremlich, S. Fratta, E. Rebellato [et al.] // Human Reproduction. – 2008. – Vol. 23, Iss. 5, 1 May. – P. 1200–1206. – Режим доступа : https://doi.org/10.1093/humrep/den 034.

227. Interleukin-1 receptor antagonist mediates toll-like receptor 3-induced inhibition of trophoblast adhesion to endometrial cells in vitro / M. Montazeri, J. A. Sanchez-Lopez, I. Caballero [et al.] // Human Reproduction. – 2016. –Vol. 31, Iss. 9. – P. 2098–2107. – Режим доступа : https://doi.org/10.1093/ humrep/dew171.

228. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology / W. P. Arend, M. Malyak, C. J. Guthridge, C. Gabay // Ann. Rev. Immunol. – 1998. – Vol. 16. – P. 27–55.

229. Interleukin 1 signaling occurs exclusively via the type I receptor / J. E. Sims, M. A. Gayle, J. L. Slack [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – Vol. 90. – P. 6155–6159.

230. Interleukin-1 system and sex steroid receptor gene expression in human endometrial cancer / C. F. Singer, N. Kronsteiner, E. Marton [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2002. – Vol. 85. – P. 423–430.

231. Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review / J. R. Chachamovich, E. Chachamovich, H. Ezer [et al.] // J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. – 2010. – Vol. 31. – P. 101–110.

232. Involvement of interleukin-1 and the interleukin-1 receptor antagonist in in vitro embryo development among women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer / S. D. Spandorfer, A. Neuer, H.-C. Liu [et al.] // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2003. – Vol. 20 (12). – P. 502–505.

233. Involvement of MAPK pathway in TNF-alpha-induced MMP-9 expression in human trophoblastic cells / M. Cohen, A. Meisser, L. Haenggeli [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 12. – P. 225-232.

234. Kagi J. H. Overview of metallothionein / J. H. Kagi // Methods in Enzymology. – 1991. – Vol. 205. – P. 613–626.

235. Kalinka J. The impact of dydrogesterone supplementation on serum cytokine profile in women with threatened abortion / J. Kalinka, M. Radwan // Am. J. Reprod. Immunol. – 2006. – Vol. 55. – P. 115–121.

236. Karagouni E. E. IL-lß and IL-la may affect the implantation rate of patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer / E. E. Karagouni, A. Chryssilopoulos, T. Mantzavinos // Fertility and Sterility. – 1998. – Vol. 70. – P. 553–559.

237. Karmakar S. Regulation of trophoblast invasion by IL-1β and TGF-β1 // S. Karmakar, C. Das // Am. J. Reprod. Immuno. – 2002. – Vol. l48. – P. 210–219.

238. Kauma S. Cytokines in implantation / S. Kauma // J. Reprod. Fertil. – 2000. – Vol. 55, № 1. – Supp. l. – P. 42–54.

239. Kelly R. W. Cytokine control in human endometrium / R. W. Kelly, A. E. King, H. O. Critchley // Reproduction. – 2001. – Vol. 121. – P. 3–19.

240. Khalaf Y. Low serum estradiol concentrations after five days of controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization are associated with poor outcome / Y. Khalaf, A. Taylor, P. Braude // Fertility and Sterility. – 2000. – Vol. 74, № 1. – P. 63–66.

241. Kligman I. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders / I. Kligman, Z. Rosenwaks // Fertility and Sterility. – 2001. – Vol. 76. – P. 1185–1190.

242. Koths K. Structure-function studies on human macrophage colony-stimulating factor (M-CSF). / K. Koths // Mol Reprod Dev. – 1997. – Vol. 46 (1). – P. 31-38.

243. Lee A. M-CSF-activates MAPK-dependent and p53-independent pathways to induce growth arrest of hormone-dependent human breast cancer cells. / A. Lee, S. Nambirajan, J. Moffat // Oncogene. – 1999. – Vol. 18. – P. 7475–7492.

244. Lee A. Synergistic activation of mitogen-activated protein kinase by cAMP and growth factors opposes cAMP's growth-inhibitory effects / A. Lee // Blood. – 1999. – Vol. 93(2). – P. 537-553.

245. Lee J. E. Correlation between the serum luteinizing hormone to folliclestimulating hormone ratio and the anti-Müllerianhormone levels in normo-ovulatory women / J. E. Lee, S. H. Yoon, H. O. Kim // J. Korean. Med. Sci. – 2015. – Vol. 30, №3. – P. 296–300

246. Leptin regulation of the interleukin-1 system in human endometrial cells / R. R. Gonzalez, K. Leary, J. C. Petrozza, P. C. Leavis // Mol. Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 9. – P. 151–158.

247. Live birth rates after IVF are reduced by both low and high progesterone levels on the day of human chorionic gonadotrophin administration / S.

Santos-Ribeiro, N. P. Polyzos, P. Haentjens [et al.] // Human Reproduction. – 2014. – Vol. 29. – P. 1698–705.

248. Local cytokines induce differential expression of matrix metalloproteinases but not their tissue inhibitors in human endometrial fibroblasts / C. F. Singer, E. Marbaix, P. Lemoine [et al.] // Eur. J. Biochem. – 1999. – Vol. 259. – P. 40–

249. Localization of interleukin-1 type I receptor and interleukin-1 beta in human endometrium throughout the menstrual cycle / C. Simon, G. N. Piquette, A. Frances, M. L. Polan // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol. 77. – P. 549–555.

250. Localization of leukemia inhibitory factor and its receptor in human placenta throughout pregnancy / A. M. Sharkey, A. King, D. E. Clark [et al.] // Biol. Reprod. – 1999. – Vol. 60. – P. 355–364.

251. Macrophage colony stimulating factor: not just for macrophages anymore! A gateway into complex biologies. / T.G. Douglass, L. Driggers, J. G. Zhang [et al.] // International immunopharmacology. – 2008. – Vol. 8. – P. 1354–1376.

252. Macrophage colony stimulating factor regulation by nuclear factor kappa B: a relevant pathway in human immunodeficiency virus type 1 infected macrophages / M. Kogan, V. Haine, Y. Ke [et al.] // DNA and cell biology. – 2012. – Vol. 31(3). – P. 280–189.

253. Maheshwari A. Effect of overweight and odesity on assisted reproductive technology – a systematic review / A. Maheshwari, L. Stofberg, S. Bhattacharya // Human. Reproduction Update. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 433–444.

254. Manos M. M. Expression and processing of a recombinant human macrophage colony-stimulating factor in mouse cells / M. M. Manos // Mol Cell Biol. – 1988. – Vol. 8(11). – P. 5035-5039.

255. M-CSF inhibition selectively targets pathological angiogenesis and lymphangiogenesis. / Y. Kubota, K. Takubo, T. Shimizu [et al.] // J Exp Med. – 2009. – Vol. 206(5). – P. 1089-102.

256. M-CSF receptor mutations in hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids impair not only kinase activity but also surface expression / M. Hiyoshi, M. Hashimoto, M. Yukihara [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2013. – Vol. 440(4). P. 589-593.

257. M-CSF regulates the cytoskeleton via recruitment of a multimeric signaling complex to c-Fms Tyr-559/697/721. / R. Faccio, S. Takeshita, G. Colaianni [et al.] // J Biol Chem. – 2007. – Vol. 282(26). – P. 18991-18999.

258. Meta-analysis of the association between the interleukin-1A −889C/T polymorphism and Alzheimer's disease / Y. Hua, H. Zhao, Y. Kong, X. Lu. // J. Neurosci. Res. – 2012. – Vol. 90. – P. 1681–1692.

259. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research / J. Smolonska, C. Wijmenga, D. S. Postma, H. M. Boezen // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2009. – Vol. 180 (7). – P. 618–631.

260. Minas V. Factors controlling blastocyst implantation / V. Minas, D. Loutradis, A. Makrigiannakis // Reprod. Biomed. Online. – 2005. – Vol. 10. – P. 205–216.

261. Molecular aspects of implantation failure / Y. E. M. Koot, G. Teklenburg, M. S. Salker [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1822, № 12. – P. 1943–1950.

262. Molecular cloning of a complementary DNA encoding human macrophage-specific colony-stimulating factor (CSF-1) / E. S. Kawasaki, M. B. Ladner, A. M. Wang [et al.] // Science. – 1985. – 230(4723). – P. 291-296.

263. Molecular regulation of bone marrow metastasis in prostate and breast cancer [Электронный ресурс] / F. Rahim, S. Hajizamani, E. Mortaz [et al.] // Bone Marrow Res. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1– 12. – Режим доступа : http://dx.doi.org/10.1155/2014/405920.

264. Molecular signaling in uterine receptivity for implantation / B. C. Paria, H. Lim, S. K. Das [et al.] // Seminars in Cell & Developmental Biology. – 2000. – Vol.11, № 2. P.67-76.

265. Momeni M. A meta-analysis of the relationship between endometrial thikniss and outcome of in vitro fertilization cycles / M. Momeni, M. H. Rahbar, E. Kovanci // J. Hum. Reprod. Sci. – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 130.

266. Monocyte chemotactic protein-1 in the follicle of the menstrual and IVF cycle / P. Dahm-Kähler, E. Runesson A. K. Lind, M. Brännström // Mol. Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 121. – P. 1–6.

267. Motro B. Pattern of interleukin 6 gene expression in vivo suggests a role for this cytokine in angiogenesis / B. Motro // PNAS. – 1990. – Vol. 87, № 8. – P. 3092–3096.

268. MyD88 mediates neutrophil recruitment initiated by IL-1R but not TLR2 activation in immunity against Staphylococcus aureus / L. S. Miller, R. M. O'Connell, M. A. Gutierrez [et al.] // Immunity. – 2006. – Vol. 24. – P. 79–91.

269. Nair R. R. Association of interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN) gene polymorphism with recurrent pregnancy loss risk in the North Indian Population and a meta-analysis / R. R. Nair, A. Khanna, K. Singh // Mol. Biol. Rep. – 2014. – Vol. 41 (9). – P. 5719–5727.

270. Negative spinal bone mineral density changes and subclinical ovulatory disturbances – prospective data in healthy permenopausal women with regular menstrual cycles / D. Li, C.L. Hitchcock, S.I. Barr [et al.] // Epidemiol. Rev. – 2014. – Vol. 36. – P. 137–147.

271. Non-reproductive Effects of Anovulation: Bone Metabolism in the Luteal Phase of Premenopausal Women Differs between Ovulatory and Anovulatory Cycles / B. Niethammer, C. Körner, M. Schmidmayr [et.al.] // Geburtshilfe. Frauenheilkd. – 2015. – Vol.75, №12. – P. 1250–1257.

272. Nucleotide Sequence and Structural Organization of the Human FMS Protooncogene / A. Hampe, B. M. Shamoon, M. Gobet [et al.] // Oncogene Res. – 1989. – Vol. 4. – P. 9–17.

273. Orsi N. M. Protection against reactive oxygen species during mouse preimplantation embryo development: role of EDTA, oxygen tension, catalase, superoxide dismutase and pyruvate / N. M. Orsi, H. J. Leese // Molecular Reproduction and Development. – 2001. – Vol. 59. – P. 44–53.

274. Ovarian stimulation in polycystic ovary syndrome patients: the role of body mass index / R. Orvieto, R. Nahum, S. Meltcer [et al.] // Reproductive Biomedicine Online. 2009. – Vol. 18(3). – P. 333–336.

275. Overexpression of CSF-1R in nasopharyngeal carcinoma / L. Huang, X. Xu, Y. Hao [et al.] // J. Morphol. Embryol. – 2015. – Vol. 56, № 4. P. 1279-1283.

276. Pampfer S. Role of colony stimulating factor-1 (CSF-1) and other lympho- hematopoietic growth factors in mouse pre-implantation development / S. Pampfer, R. J. Arceci, J. W. Pollard // Bioessays. – 1991. – Vol. 13. – P. 535–540.

277. Par G. Cyclooxygenase is involved in the effects of progesterone-induced blocking factor on the production of interleukin 12 / G. Par, B. Bartok, J. Szekeres-Bartho // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 183 (1). – P. 126–130.

278. Partial characterisation of an immortalised trophoblast cell-line / M. P. Lewis, M. Clements, S. Takeda [et al.] // Placenta. – 1996. – Vol. 17. – P. 137–146.

279. Periasamy S. Interleukin 1α (IL-1α) Promotes Pathogenic Immature Myeloid Cells and IL-1β Favors Protective Mature Myeloid Cells During Acute Lung Infection / S. Periasamy, J. A. Harton // J. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 217 (9). – P. 1481–1490.

280. Peritoneal fluid and plasma levels of human macrophage colony-stimulating factor in relation to peritoneal fluid macrophage content / J. B. Weinberg, A. F. Haney, F. J. Xu, S. Ramakrishnan // Blood. – 1991. – Vol. 78. – P. 513–516.

281. Pixley F. J. CSF-1 regulation of the wandering macrophage: complexity in action. / F.J. Pixley, E. R. Stanley // Trends Cell Biol. – 2004. – Vol. 14 (11). – P. 628-638.

282. Pollard J. W. Role of colony-stimulating factor-1 in reproduction and development / J. W. Pollard // Mol. Reprod. Dev. – 1997. – Vol. 46. – P. 54–61.

283. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat / J. K. Tarlow, A. I. Blakemore, A. Lennard [et al.] // Hum. Genet. – 1993. – Vol. 91 (4). – P. 403–404.

284. Prediction of successful embryo implantation by measuring interleukin-1- alpha and immunosuppressive factor(s) in preimplantation embryo culture fluid / K. V. Sheth, G. L. Roca, S. T. Al-Sedairy [et al.] // Fertility and Sterility. – 1991. – Vol. 55. – P. 952–957.

285. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis / L. L. van Loendersloot, M. van Wely, J. Limpens [et al.] // Human Reproduction Update. – 2010. – Vol. 16, Iss. 6. – P. 577–589.

286. Predictive value of interleukin-1 in supernatants of human embryo culture / R. I. Barañao, A. Piazza, L. Rumi, E. Polak de Fried // Fertility and Sterility. – 1992. – Vol. 58. – P. 3.

287. Pregnancy prediction models and eSET criteria for IVF patients – do we need more information? [Электронный ресурс] / L. D. M. Ottosen, U. Kesmodel, J. Hindkjær [et al.] // J. Assist Reprod Genet. – 2007. – Vol. 24. – P. 29–36. – Режим доступа : https://doi.org/10.1007/s10815-006-9082-9.

288. Premature progesterone rise negatively correlated with live birth rate in IVF cycles with GnRH agonist: an analysis of 2,566 cycles / R. Huang, C. Fang, S. Xu [et al.] // Fertility and Sterility. – 2012. – Vol. 98. – P. 644–70.

289. Priestle J. P. Crystallographic refinement of interleukin 1beta at 2.0 A resolution / J. P. Priestle, H. P. Scher, M. G. Grutter // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1989. – Vol. 86, № 9. – P. 667–671.

290. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction [Электронный ресурс] / J. Ye, G. Coulouris, I.

Zaretskaya [et al.] // BMC Bioinformatics. – 2012. – Vol. 13 (134). Режим доступа : http://doi.org/10.1186/1471-2105-13-134.

291. Physiological role of IL-15 and IL-18 at the maternal-fetal interface / G. Laskarin, N. Strbo, T. Bogovic Crncic [et al.] // Chem. Immunol. Allergy. – 2005. –Vol. 89. – P. 10-25.

292. Progesterone as an immunomodulatory molecule / J. Szekeres-Bartho, A. Barakonyi, G. Par [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2001. – Vol. 1 (6). – P. 1037– 1048.

293. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60,000 cycles / C. A. Venetis, E. M. Kolibianakis, J. K. Bosdou, B. C. Tarlatzis // Reprod. Biomed. Online. – 2012. – Vol. 97. – P. 1321–1327.

294. Progesterone enhances macrophage colony-stimulating factor production in human endometrial stromal cells in vitro / H. Hatayama, H. Kanzaki, M. Iwai [et al.] // Endocrinology. – 1994. – Vol. 135. – P. 1921–1927.

295. Progesterone-dependent secretion of macrophage colony-stimulating factor by human endometrial stromal cells of nonpregnant uterus in culture / M. Kariya, H. Kanzaki, T. Hanamura [et al.] // J. Clin. Endocrinol Metab. – 1994. – Vol. 79. – P. 86–90.

296. Progesterone treated lymphocytes of healthy pregnant women release a factor inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis / J. Szekeres-Bartho, F. Kilar, G. Falkay [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol. – 1985. – Vol. 9. – P. 15–19.

297. Pro-inflammatory cytokines in animal and human gestation / L. Paulesu, J. Bhattacharjee, N. Bechi [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 16. – P. 3601-3615

298. Prostaglandin e2 and collagenase production by fibroblasts and synovial cells is regulated by urine-derived human interleukin 1 and inhibitor(s)

/ J. F. Balavoine, B. de Rochemonteix, K. Williamson [et al.] // J. Clin. Invest. – 1986. – Vol. 78. – P. 1120–1124.

299. Quality of embryos transferred and progesterone levels are the most important predictors of live birth after fresh embryo transfer: a retrospective cohort study / Q. Cai, F. Wan, D. Appleby, L. Hu // J. Assist. Reprod. Genet. – 2014. – Vol. 31. – P. 185–94.

300. Rahimipour M. Morphological, Ultrastructural, and Molecular Aspects of In Vitro Mouse Embryo Implantation on Human Endometrial Mesenchymal Stromal Cells in The Presence of Steroid Hormones as An Implantation Model / M. Rahimipour, M. Salehnia, M. Jafarabadi // Cell. J. – 2018. – Vol. 20(3). – P. 369–376.

301. Redlitz K. H. Differential contribution of IL-1Ra isoforms to allele-specific IL-1Ra mRNA accumulation [Электрон. ресурс] / K. H. Redlitz, V. F. Yamshchikov, F. Cominelli // J. Interferon Cytokine Res. – 2004. Apr. – Vol. 24(4). – P. 253–260. – Режим доступа : https://doi.org/ 10.1089/ 107999004323034123.

302. Regulation of colony stimulating factor-1 (CSF-1) in endometrial cells: glucocorticoids and oxidative stress regulate the expression of CSF-1 and its receptor c-fms in endometrial cells / K. Gill, N. Kirma, V. S. Gunna [et al.] // Fertility and Sterility. – 2001. – Vol. 76. – P. 1005–1011.

303. Regulation of embryonic implantation / J. S. Krussel, P. Bielfeld, M. L. Polan, C. Simon // European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. – 2003. – Vol. 110. – P. 2–9.

304. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos / K. S. Richter, K. R. Bugge, J. G. Bromer, M. J. Levy // Fertility and Sterility. – 2007. – Vol. 87, № 1. – P. 53–59.

305. Rescue of the colony-stimulating factor 1 (CSF-1)-nullizygous mouse (Csf1(op)/Csf1(op)) phenotype with a CSF-1 transgene and identification of sites

of local CSF-1 synthesis / G. R. Ryan, X. M. Dai, M. G. Dominguez [et al.] // Blood. – 2001. – Vol. 98 (1). – P.74-84.

306. Responsiveness of human endometrial stromal cells to cytokines / D. Semer, K. Reisler, P. C. MacDonald, M. L. Casey // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1991. – Vol. 622. – P. 99–110.

307. Rettenmier C. W. Differential processing of colony-stimulating factor 1 precursors encoded by two human cDNAs. / C. W. Rettenmier, M. F. Roussel // Mol. Cell. Biol. – 1988. – Vol. 8 (11). P. 5026-5034.

308. Robertson S. A. Immunology of Pregnancy / S. A. Robertson, M. G. Petroff, J. S. Hunt // Knobil and Neill's Physiology of Reproduction : Two-Volume Set. – 2014. – Vol. 2. – P. 1835–1874.

309. Role of endometrial factors in regulating secretion of components of the immunoreactive human embryonic interleukin-1 system during embryonic development / S. M. De Los, A. Mercarder, A. Frances [et al.] // Biol. Reprod. – 1996. – Vol. 54. – P. 563–574.

310. Role of nitric oxide synthase in release of endothelin from cultured human endometrial cells / Z. Lin, T. Kubota, M. Masuda [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 1998. – Vol. 138 (4). – P. 467–71.

311. Role of the endometrial tripod interleukin-18, -15, and -12 in inadequate uterine receptivity in patients with a history of repeated in vitro fertilization-embryo transfer failure / N. Ledee-Bataille, K. Bonnet-Chea, G. Hosny [et al.] // Fertility and Sterility. – 2005. – Vol. 83 (3). – P. 598–605.

312. Rosnet O. Hematopoietic receptor of class III receptor-type tyrosine kinases. / O. Rosnet, D. Birnbaum // Critic. Rev. Oncogen. – 1993. – Vol. 4. – P. 595-613.

313. Russian Federation: Health system review / L. Popovich, E. Potapchik, S. Shishkin [et al.] // Health Systems in Transition. – 2011. – Vol. 13(7). – P. 1–190.

314. Salamonsen L. A. Cytokines in implantation / L. A. Salamonsen, E. Dimitriadis, L. Robb // Semin. Reprod. Med. – 2000. – Vol. 18. – P. 299–310.

315. Salamonsen L. A. Menstruation: induction by matrix metalloproteinases and inflammatory cells / L. A. Salamonsen, D. E. Woolley // J. Reprod. Immunol. – 1999. – Vol. 44. – P. 1–27.

316. Salamonsen L. A. Proteases at the endometrial–trophoblast interface: their role in implantation / L. A. Salamonsen, G. Nie // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2002. – Vol. 3. – P. 133–143.

317. Sapi E. The role of M-CSF in normal and neoplastic breast physiology./ E. Sapi, B.M. Kacinski // Proc. of the Soc. for ExP. Biol. Med. – 1999. – V. 220. – P. 1–8.

318. Schonbeck U. Generation of biologically active IL-1 beta by matrix metalloproteinases: a novel caspase-1-independent pathway of IL-1 beta processing / U. Schonbeck, F. Mach, P. Libby // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161. – P. 3340–3346.

319. Serum progesterone elevation adversely affects cumulative live birth rate in different ovarian responders during in vitro fertilization and embryo transfer: a large retrospective study [Электрон. ресурс] / Z. Bu, F. Zhao, K. Wang [et al.] // PLOS one. – 2014. – Режим доступа : https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100011

320. Serum progesterone levels greater than 20 ng/mL on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates / J. D. Kofinas, J. Blakemore, D. H. McCulloh, J. Grifo // J. Assist. Reprod. Genet. – 2015. – Vol. 32(9). – P. 1395–1399.

321. Serum progesterone trend after day of transfer predicts live birth in fresh IVF cycles [Электрон. ресурс] / J. K. Blakemoreэ, J. D. Kofinas, D. H. McCulloh [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2017. – Vol. 34. – P. 339. – Режим доступа : https://doi.org/10.1007/s10815-016-0859-1.

322. Severity of alopecia areata is associated with a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene / J. Tarlow, F. Clay, M. Cork [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 1994. –V. 103. – P. 387–390.

323. Sharma V. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility / V. Sharma, V. Allgar, M. Rajkhowa // Fertility and Sterility. – 2002. – Vol. 78. – P. 40–46.

324. Sherr C. J. Colony- stimulating factor-1 receptor. / C.J. Sherr // Blood. – 1990. – V. 75. – P. 1–12.

325. Sies H. Strategies of antioxidant defense / H. Sies // European Journal of Biochemistry. – 1993. – Vol. 215. – P. 213–219.

326. Simon C. Interleukin-1 system crosstalk between embryo and endometrium in implantation / C. Simon, A. Pellicer, M. L. Polan // Human Reproduction. – 1995. – Vol. 10. – P. 43–54.

327. Simon C. Interleukin-1 system in the materno-trophoblast unit in human implantation: immunohistochemical evidence for autocrine/paracrine function / C. Simon, A. Frances, G. Piquette // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. – Vol. 78. – P. 847–854.

328. Sims J. E. The IL-1 family: regulators of immunity / J. E. Sims, D. E. Smith // Nat. Rev. Immunol. – 2010. – Vol. 10. – P. 89–102.

329. Sims J. E. The two interleukin-1 receptors play different roles in IL-1 actions / J. E. Sims, J. G. Giri, S. K. Dower // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1994. – Vol. 72. – P. 9–14.

330. Stanley E. R. CSF-1 receptor signaling in myeloid cells [Электронный ресурс] / E. R. Stanley, V. Chitu // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2014. – Vol. 6 (6). Режим доступа : https:doi.org/ 10.1101/cshperspect. a021857.

331. Stein J. Direct stimulation of cells expressing receptors for macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) by a plasma membrane-bound precursor of human M-CSF./ J. Stein, G.V. Borzillo, C.W. Rettenmier //Blood. – 1990. – V. 76. – P. 1308-1314.

332. Steroid hormones induce macrophage colony-stimulating factor (MCSF) and MCSF receptor mRNAs in the human endometrium / C. Azuma, F. Saji, T. Kimura [et al.] // J. Mol. Endocrinol. –1990. – Vol. 5. – P. 103–108.

333. Stress, anxiety, and depression of both partners in infertile couples are associated with cytokine levels and adverse IVF outcome [Электрон. ресурс] / F. Haimovici , J. L. Anderson , G. W. Bates [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2018. – Vol. 79. – P. e12832. – Режим доступа : https://doi.org/10.1111/aji.12832.

334. Structure of interleukin 1 alpha at 2.7-A resolution / B. J. Graves, M. H. Hatada, W. A. Hendrickson [et al.] // Biochemistry. – 1990. – Vol. 29. – P. 2679–2684.

335. Szekeres-Bartho J. PIBF: The double edged sword. Pregnancy and tumor / J. Szekeres-Bartho, B. Polgar // Am. J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 64. – P. 77–86.

336. Tabibzadeh S. Cytokine expression in human endometrium throughout the menstrual cycle / S. Tabibzadeh, X. Z. Sun // Human Reproduction. – 1992. – Vol. 7. – P. 1214–1221.

337. Tactics of treatment the women with a bad ovarian response to stimulation of superovulation in programs ART Тактика ведения женщин с плохим ответом яичников на стимуляцию суперовуляции в программах ВРТ / D. H. Mendez-Lozano, R. Fanchin, C. Basille [et al.] // Probl. Reproduction. –2008. – № 1. – С. 37–41.

338. The association between three promoter polymorphisms of IL-1 and stroke: A meta-analysis [Электрон. ресурс] / L. Zou, H. Zhao, X. Gong [et al.] // Gene. – 2015. – Vol. 567, Iss. 1. – P. 36–44. – Режим доступа : https://doi.org/ 10.1016/j.gene.2015.04.054.

339. The Cbl protooncoprotein stimulates M-CSF receptor multiubiquitination and endocytosis, and attenuates macrophage proliferation./ P. Lee, Y. Wang, M. Dominguez [et al.] // EMBO J. – 1999. – V. 18 (13). – P. 3616-3628.

340. The effect of progesterone level prior to oocyte retrieval on the numbers of oocytes retrieved and embryo quality in IVF treatment cycles: an analysis of 2978 cycles / H. Zhu, L. Liu, L. Yang [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2014. – Vol. 31. – P. 1183–1187.

341. The Human Fertilisation and Embryology Authority. Fertility treatment in 2012: trends and figures // The Human Fertilisation and Embryology Authority Cheshire S. [ed.] / – London, UK : HFEA, 2012. – P. 38–39.

342. The interleukin-1 receptor antagonist gene: a single-copy variant of the intron 2 variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism / J. E. Vamvakopoulos, C. J. Taylor, G. J. Morris-Stiff [et al.] // Eur. J. Immunogenet. – 2002. – Vol. 29 (4). – P. 337–340.

343. The interleukin-1 system and female reproduction / N. Gérard, M. Caillaud, A. Martoriati [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2004. – Vol. 180, № 2. – P. 203–212.

344. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age / J. H. Miller, R. K. Weinberg, N. L. Canino [et al.] // Obstetrics Gynaecology. Clinics North America. – 1999. – Vol. 181, № 4. – P. 952–957.

345. The Relationship Between Serum Interleukin-1α and Asymptomatic Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm Size, Morphology, and Growth Rates / M. Ahmad, S. Kuravi, J. Hodson [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc Surg. –2018. – Feb 16. pii: S1078-5884(18)30051-0. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.01.015.

346. The role of CSF1R-dependent macrophages in control of the intestinal stem-cell niche. / A. Sehgal, D. S. Donaldson, C. Pridans [et al.]. // Nat. Commun. – 2018. – V. 9 (1). – P. 1272.

347. The role of cytokines in gestation / S. A. Robertson, R. F. Seamark, L. J. Guilbert, T. G. Wegmann // Crit. Rev. Immunol. – 1994. – Vol. 14. – P. 239–292.

348. The type II ‘decoy’ receptor: a novel regulatory pathway for interleukin 1 / F. Colotta, S. K. Dower, J. E. Sims, A. Mantovani // Immunol. Today. – 1994. – Vol. 15. – P. 562–566.

349. Thum M. Elevated basal FSH and embryo quality: lessons from extended culture embryos: Raised FSH and blastocyst quality / M. Thum, E. Kalu, H. Abdalla // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2009. – Vol. 26(6). – P. 313–318.

350. Th1/Th2 paradigm in pregnancy: Paradigm lost? / G. Chaouat, N. Ledee-Bataille, S. Dubanchet [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2004. – Vol. 134, № 2. – P. 93–119.

351. Tyrosine 569 in the c-Fms juxtamembrane domain is essential for kinase activity and macrophage colony-stimulating factor-dependent internalization / G.M. Myles, C.S. Brandt, K. Carlberg [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 1994. – V. 14. – P. 4843-4854.

352. Unopposed Estrogen Supplementation/Progesterone Deficiency in Post-Reproductive Age Affects the Secretory Profile of Resident Macrophages in a Tissue-Specific Manner in the Rat / S. Stanojević, V. Kovačević-Jovanović, M. Dimitrijević [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2015. – Vol. 74 (5). – P. 445–456.

353. Ushach I. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage / I. Ushach, A. Zlotnik // J. Leukoc. Biol. – 2016. – Vol. 100 (3). P. 481-489.

354. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids / A. McLaren, D. Prentice, S. Charnock-Jones [et al.] // Journal of Clinical Investigation. –1996. – Vol. 98. – P. 482–489.

355. Vicovac L. M. Comment: effect of cytokines on prolactin production by human decidual stromal cells in culture: studies using cells freed of bone marrow-derived contaminants / L. M. Vicovac, P. M. Starkey, J. D. Aplin // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. – Vol. 79. – P. 1877–1882.

356. VNTR polymorphism of human IL1RN in Chinese Han and She ethnic populations / D. P. Xu, Y. Y. Ruan, Y. Q. Pan [et al.] // Int. J. Immunogenet. – 2011. – Vol. 38 (1). – P. 13–16.

357. Wei Z. Molecular mechanism and functional role of macrophage colony-stimulating factor in follicular granulosa cells / Z. Wei, X. Song, Z. Zhifen // Molecular Medicine Reports. – 2017. 16. – P. 2875–2880.

358. Wilks A. F. Protein tyrosine kinase growth factor receptors and their ligands in development, differentiation and cancer / A.F. Wilks // Adv. Cancer Res. – 1993. – V. 60. – P. 43-63.

359. Witkin S. S. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease / S. S. Witkin, S. Gerber, W. J. Ledger // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34 (2). – P. 204–209.

360. Witt B. R. Colony stimulating factor-1 in human follicular fluid / B. R. Witt, J. W. Pollard // Fertility and Sterility. – 1997. – Vol. 68. – P. 259–264.

361. Yagiz K. Both cell-surface and secreted CSF-1 expressed by tumor cells metastatic to bone can contribute to osteoclast activation. / K. Yagiz, S. R. Rittling // Exp. Cell. Res. – 2009. – Vol. 315 (14). P. 2442-2452.

362. Zangeneh Z. F. Polycystic ovary syndrome and circulating inflammatory markers / Z. F. Zangeneh, M. M. Naghizadeh, M. Masoumi // Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd). – 2017. – Vol. 15 (6). – P. 375–382.

363. Zollner K.P. Good fertilization results associated with high IL-1beta concentrations in follicular fluid of IVF patients / K. P. Zollner, T. Hofmann, U. Zollner // J Reprod Med. – 2013. – Vol. 58. – P. 485-490.