

**SUMMARY**

**CHANGES OF CYTOKINE PROFILE INDICATORS  
IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AND  
CONCOMITANT CHRONIC CHOLECYSTITIS IN THE  
DYNAMICS OF COMPLEX TREATMENT**

*Prysyazhnyuk I.V., Pashkovska N.V., Kurchenko A.I.,  
Kurchenko I.F.*

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

It is known that thyroid hypofunction is often associated with various diseases of the hepatobiliary system, including development chronic cholecystitis.

*Objective of the study* was to investigate the changes of cytokine profile and functional state of endothelium in patients with hypothyroidism and concomitant chronic cholecystitis in the dynamics of complex treatment with additional L- arginine prescription.

*Materials and methods.* The study involved 36 patients with hypothyroidism and concomitant chronic cholecystitis in the dynamics of treatment, with the additional prescription of L-arginine aspartate for oral administration. Biochemical indicators and lipid spectrum of blood, the content of plasma proinflammatory cytokines: interleukin-1 $\beta$ ,

tumor necrosis factor- $\alpha$ , anti-inflammatory interleukin-10 and vascular endothelial growth factor were studied.

*Results.* Reduced concentrations of interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased interleukin-10 plasma level in patients of the main group was combined with a significant decrease in alanineaminotransferase, general lactate dehydrogenase,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase activities, indicating more efficient reducing the activity of cytolysis and cholestasis in these patients, compared with those who received basic therapy. During treatment the concentration of vascular endothelial growth factor was significantly decreased only in patients with additional to basic treatment L- arginine intake in which it was by 38,6% lower than its level before the treatment.

*Conclusion.* In patients with hypothyroidism and concomitant chronic cholecystitis additional to basic treatment L-arginine intake, optimize cytokine profile, reduce plasma content of vascular endothelial growth factor on the background of normalization of biochemical markers of cytolytic and cholestatic syndromes and improving the clinical course of disease.

**Key words:** hypothyroidism, chronic cholecystitis, interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-10, vascular endothelial growth factor.

© Коваль Г.Д., Чоп'як В.В., Юзько О.М., Літус В.І., Краснов В.В., 2015

УДК: 618.177:618.145-007.415]-036.1-08:612.017.1

*КОВАЛЬ Г.Д., ЧОП'ЯК В.В., ЮЗЬКО О.М., ЛІТУС В.І., КРАСНОВ В.В.*

**ВПЛИВ ФАКТОРІВ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ, ІМУНОГЕНЕТИЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ  
ТА ЦИТОКІНІВ НА РЕЗУЛЬТАТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ХВОРИХ НА  
ЕНДОМЕТРІОЗ**

*H.D. KOVALL, V.V. CHOPYAK, O.M. YUZKO, V.I. LITUS, V.V. KRASNOV*

**IMPACT OF FACTORS OF INNATE IMMUNITY, IMMUNOGENETIC REGULATION,  
AND CYTOKINES ON EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF INFERTILITY IN  
PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS**

Буковинський державний медичний університет, Львівський Національний медичний університет  
ім. Д. Галицького, Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Bukovina State Medical University, Lviv National Medical University behalf of the Galician D.,  
National Academy of Postgraduate Education behalf of the P.L. Shupyk.

Результативність лікування безпліддя при ендометріозі залишається на рівні невисоких результатів (до 30% за даними різних джерел) і, часто, мрія жінки, хворої на ендометріоз, про дитину так і залишається нездійсненою. Лікування безпліддя у жінок з ендометріозом включає використання ендокринологічного лікування (видалення ендометріодних вогнищ) з наступним розходженням лікувальних маршрутів жінок на два основних підходи: консервативне ведення з призначенням гормональних препаратів та очікуванням настання природної вагітності або використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). ДРТ включають інсемінацію спермою чоловіка, екстракорпоральне запліднення

(ЕКЗ), інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI), донорство ооцитів. Вибір тактики і підходів до лікування безпліддя при ендометріозі базується на результатах комплексного клініко-лабораторного дослідження [1, 2]. Тим не менш, можливості обґрунтування вибору лікувального маршруту (консервативного лікування або необхідності застосування ДРТ) у конкретної жінки, на даний момент, обмежені. Це часто призводить до тривалого неефективного консервативного лікування, що тягне за собою необґрунтовані витрати і втрату часу і, з іншого боку, – до застосування ДРТ в тих ситуаціях, коли можна отримати вагітність природним шляхом. Оче-

видно, досягнення вищої результативності лікування безпліддя у хворих на ендометріоз можливе шляхом вибору правильного лікувального маршруту, оснований на прогнозуванні підсумків того чи іншого підходу до лікування. На наш погляд, на кінцевий результат того чи іншого виду лікування безпліддя при ендометріозі можуть мати вплив імунотенетичні та імунологічні фактори патогенезу захворювання, тому було доцільним провести прогнозування результативності лікування на підставі імунологічних показників.

Метою роботи було визначити підходи до лікування безпліддя у жінок з ендометріозом шляхом розробки моделі прогнозування результатів лікування.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Результати лікування безпліддя у жінок оцінювалися ретроспективно. За позитивний результат лікування безпліддя приймали настання та успішне виношування вагітності, за негативний результат приймали ненастання вагітності або вагітність, що завершилась невдачею (невиношування). Було проведено вивчення інформативності комплексу, одержаних на попередніх етапах дослідження, імунологічних ознак для прогнозування результативності лікування безпліддя [3, 4].

Жінок поділяли на групи залежно від лікування безпліддя та його результатів: 1-у групу склали 29 жінок, що отримували консервативне лікування безпліддя, 2-у групу склали 36 жінок, що отримували лікування з використанням ДРТ. Відповідно 1-а група поділялася на 2 підгрупи – жінки, які в результаті лікування завагітніли (n=12) та жінки, в яких вагітність не наступила (n=17). Аналогічно, поділялася й 2-а досліджувана група – жінки, які в результаті використання ДРТ завагітніли (n=16) та жінки, в яких вагітність не наступила (n=20).

Консервативне лікування безпліддя у жінок досліджуваної групи включало застосування гормональних препаратів (прогестагени («Норколут», агоністи та аналоги гонадотропін-релізінг гормонів («Бусерелін», «Золадекс»)) згідно показів та інструкції виробника.

Технології ДРТ, які використовувалися для лікування пацієнок досліджуваної групи включали екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) з послідуочим трансфером ембріонів у порож-

нину матки та інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда – Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI). Перед проведенням процедури ЕКЗ (ICSI) всі пацієнтки отримували терапію, направлену на стимуляцію овуляції, з використанням препаратів фолікулостимулюючого гормону («Гонал», «Пурегон») згідно відповідних протоколів. Протокол дослідження відповідав вимогам до біомедичних досліджень і затверджувався комітетом з біоетики Буковинського державного медичного університету, а також локальним етичним комітетом Центру лікування безпліддя, в якому проходили лікування пацієнтки відповідно до затвердженого протоколу. Дослідження проводилися з інформованої згоди пацієнок і в умовах конфіденційності.

З метою прогнозування обчислювалося значення інформативності для 24 ознак, які були досліджені на попередніх етапах роботи: відносна нормалізована експресія T-bet, GATA-3, Foxp3, співвідношення T-bet/GATA-3, відносна нормалізована експресія TLR2 та TLR4 в тканині ендометрію, рівні IL-2, TNF-α, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 в сироватці крові, рівні IL-2, TNF-α, INF-γ, IL-4, IL-6, IL-10, TGF-β, IL-1β, IL-12, IL-18 в перитонеальній рідині. Діапазони коливань значень усіх показників були поділені на 3 інтервали залежно від ступеню відхилення від контролю: 1-й – незначні відхилення, 2-й – середні відхилення, 3-й – значні відхилення.

Був застосований алгоритм, заснований на критерії Ст'юдента в модифікації Амосова Н. М. зі співавт. (1975) [5]. Він полягає в порівнянні частоти деякого результату у хворих при наявності досліджуваної ознаки (P1) із середньою частотою цього ж результату у всіх хворих, обстежених на даний показник (P0). Відповідне математичне значення має вигляд:

$$t = \frac{P_1 - P_0}{\sqrt{\frac{m_1^2 + m_0^2}{2}}}$$

де t – «цінність» ознаки (у балах); m<sub>1</sub> й m<sub>0</sub> – середні помилки величин P<sub>1</sub> і P<sub>0</sub>.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Для прогнозування результативності консервативного лікування безпліддя у жінок з ендометріозом були виділені найбільш інформативні з погляду диференційної діагностики сім імунологічних показників (табл. 1).

Таблиця 1

**Значимість імунологічних показників для прогнозування результату консервативного лікування безпліддя у жінок з ендометріозом**

Коефіцієнт ознаки	Показник	Значення показника; (інтервал)**	Інформативність (значимість)
x1	TLR2	0,89 – 2,26*; (1)	2,66
x2	Foxp3	0,54 – 1,13*; (1)	1,81

Продовження табл. 2

Коефіцієнт ознаки	Показник	Значення показника; (інтервал)**	Інформативність (значимість)
x3	IL-2 (сироватка крові)	0,6 – 3,4 пг/мл; (1)	1,33
x4	TLR4	1,01 – 1,98*; (1)	1,2
x5	INF-γ (перитонеальна рідина)	51,5 – 73,5 пг/мл; (3)	1,14
x6	GATA-3	0,67 – 1,67*; (1)	1,09
x7	T-bet/GATA-3	1,64 – 5,15*; (1)	1,02

Примітки: \* – відносна нормалізована кількість, \*\* – значення поділялись на інтервали за принципом відхилення від контролю: 1-й незначні відхилення, 2-й – середні відхилення, 3-й – виражені відхилення.

Отримані міри інформативності були перевірені за допомогою формули С. Кульбака (1967) у модифікації Е.В.Гублера (1978):

$$J(x_i) = \sum J(x_{ij}) = S 10 \lg \left[ \frac{P(x_{ij}/A_1)}{P(x_{ij}/A_2)} \right] \cdot \frac{1}{[P(x_{ij}/A_1) - P(x_{ij}/A_2)]}$$

Співвідношення показників інформативності збіглося з даними, отриманими за допомогою першого методу.

Прогностична значимість факторів вивчалася по Н.А.Амосову зі співавт. (1975) [5]. Вагу шансу жінки завагітніти після стандартної

терапії оцінювали на підставі суми набраних балів. Але при цьому виникала ймовірність неправильного збільшення суми балів при аналізі тісно взаємозалежних факторів. Тому були проведені перевірки кореляційних зв'язків між обраними імунологічними показниками, у результаті чого їхнє число було скорочено. У підсумку, для прогнозування результату лікування використали 7 прогностичних важливих ознак (див. табл. 1).

Для кожної жінки, підраховували суму балів (табл. 2, рис. 1).

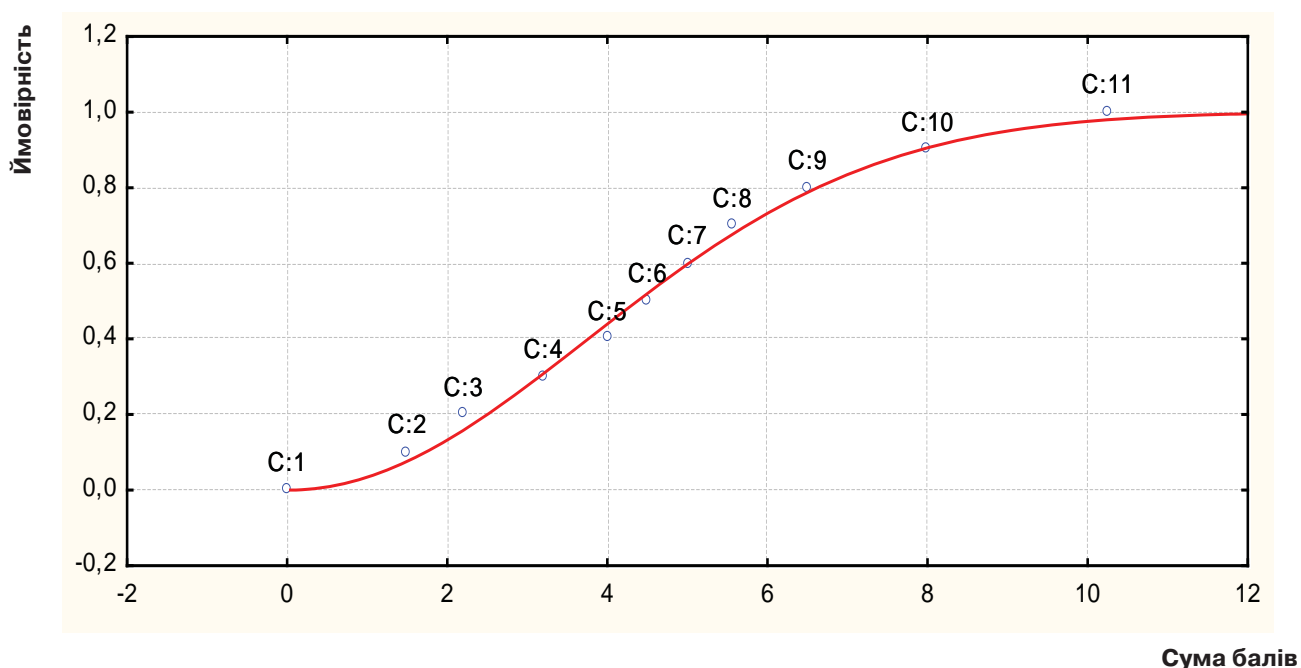


Рис. 1. Загальний вигляд залежності ймовірності настання вагітності у жінок з ендометріозом після консервативного лікування безпліддя, від суми балів ризику.

Була встановлена чітка залежність між величиною суми балів та ймовірністю настання вагітності після консервативного лікування. Так, при сумі балів до 1,14 ймовірність настання вагітності становила близько 0%; від 1,15 до 3,74 балів – 30%; від 3,75 до 5,55 балів – 50%; від 5,56 до

6,69 балів – 70%; від 6,70 до 8,14 балів – 90%; більше 8,15 балів – більше 90% (див. рис. 9.1.1, табл. 9.1.2). Використання методу найменших квадратів дозволило отримати наступну модель прогнозу успішного лікування безпліддя з використанням стандартного підходу:

$$y = 1 - e^{-0,03481 \cdot x^{2,0275}}$$

де  $y$  – імовірність \*\*\*, а  $x$  – сума балів ризику, яка вираховується за формулою:

$$x = \sum_{i=1}^n k_i \cdot x_i,$$

де  $n$  – кількість ознак,  $k_i$  – інформативність ознаки,  $x_i$  – коефіцієнт ознаки, який приймає значення 1 – якщо ознака є, і значення 0 – якщо ознака відсутня.

Таким чином, для таблиці 1, формула для визначення  $x$  може бути представлена таким чином:

$$x = 2,66 \cdot x_1 + 1,81 \cdot x_2 + 1,33 \cdot x_3 + 1,20 \cdot x_4 + 1,14 \cdot x_5 + 1,09 \cdot x_6 + 1,02 \cdot x_7$$

Рівень значимості моделі високий:  $R=0,97$ .

Таблиця 2

**Значимість показників для прогнозування результату консервативного лікування безпліддя у жінок з ендометріозом**

Інтервали з сумою балів, що набрані у результаті обстеження (бали)	Імовірність настання вагітності (%)
< 1,14	0
1,15 - 3,74	30
3,75 - 5,55	50
5,56 - 6,69	70
6,70 - 8,14	90
>8,15	>90

Як показали подальші результати клінічних випробувань (таблиця 3) на екзаменаційній вибірці ( $n=29$ ), відносно висока точність правильних прогнозів відносно ймовірності настання вагітності (більше 70%, бал розподілу дорівнює 5,56) (таблиця 4) свідчить про можливість застосування в лікувальному процесі розробленої моделі прогнозування результатів консервативного лікування.

Таблиця 3

**Інформативність методики розрахунку імунологічних показників для прогнозування результату консервативного лікування безпліддя у жінок з ендометріозом**

Результати прогнозування	Істинне значення		Всього
	Вагітність наступила	Вагітність не наступила	
Прогнозування наявності вагітності	11	0	11
Прогнозування відсутності вагітності	1	17	18
ВСЬОГО	12	17	29

Таблиця 4

**Характеристика чутливості і специфічності моделі розрахунків імунологічних показників для прогнозування результатів консервативного лікування безпліддя у жінок з ендометріозом**

Прогностичні характеристики отриманої моделі прогнозування ймовірності ефективного лікування безпліддя у жінок з ендометріозом з використанням стандартних підходів	Результати
Чутливість моделі - sensitivity (ймовірність прогнозу настання вагітності при відсутності імунологічних проблем)	0,92
Специфічність моделі - specificity (ймовірність прогнозу ненастання вагітності при наявності імунологічних проблем)	1

Аналогічно, були виділені найбільш інформативні з погляду диференційної діагностики вісім імунологічних ознак для прогнозування

результативності ЕКЗ у жінок з ендометріозом (табл. 5).

Прогнозування результативності ЕКЗ у жінок з ендометріозом проводили аналогічно прогнозуванню результативності консервативного лі-

кування. У підсумку, для прогнозування ускладнень використали 8 прогностичних важливих ознак (таблиця 5).

Таблиця 5

**Значимість імунологічних показників для прогнозування результату ЕКЗ у жінок з ендометріозом**

Коефіцієнт ознаки	Показник	Значення показника; (інтервал)**	Інформативність (значимість)
x1	T-bet/GATA-3	1,64 – 5,15*; (1)	2,23
x2	IL-4 (сироватка крові)	1,94 – 2,51; (2)	2,12
x3	GATA-3	1,68 – 2,22*; (2)	1,26
x4	TLR2	1,12 – 8,43*; (1)	1,26
x5	TLR4	1,01 – 1,98 *; (1)	1,25
x6	TNF-α (сироватка крові)	1,9 – 5,6; (1)	1,11
x7	IL-10 (сироватка крові)	81 – 132; (1)	1,1
x8	Foxp3	0,54 – 1,12*; (1)	1,04

Примітки: \* – відносна нормалізована кількість, \*\* – значення поділялись на інтервали за принципом відхилення від контролю: 1-й незначні відхилення, 2-й – середні відхилення, 3-й – виражені відхилення.

Після підрахунку суми балів була встановлена чітка залежність між величиною суми балів й результативністю ЕКЗ (ймовірності настання вагітності). Так, при сумі балів до 1,25 ймовірність настання вагітності становила близько 0%; від 1,26 до 2,35 балів – 30%; від 2,36 до 3,15 балів – 50%; від 3,16 до 4,35 балів – 70%; від 4,36 до 6,49 балів – 90%; більше 6,50 балів – більше 90% (табл. 6, рис. 2.).

Таблиця 6

**Значимість показників для прогнозування результату екстракорпорального запліднення у жінок з ендометріозом**

Інтервали з сумою балів, що набрані у результаті обстеження (бали)	Імовірність успішного ЕКЗ (%)
< 1,25	0
1,26 - 2,35	30
2,36 - 3,15	50
3,16 - 4,35	70
4,36 - 6,49	90
>6,50	>90

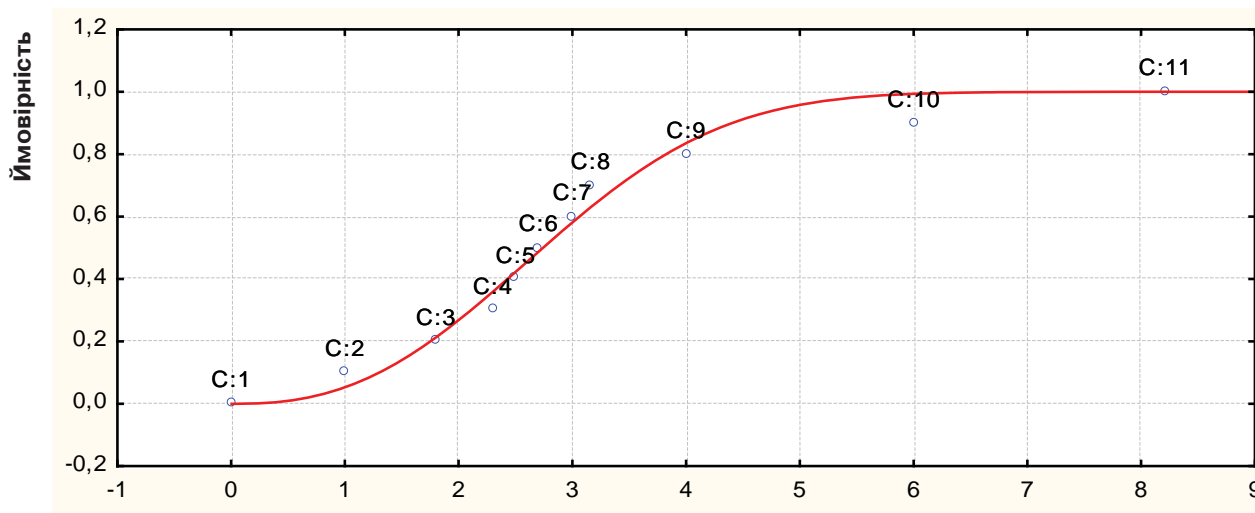


Рис. 2. Загальний вигляд залежності результативності лікування безпліддя методом ЕКЗ від суми прогностичних балів.



Як показали подальші результати клінічних випробувань (таблиця 7) на екзаменаційній вибірці (n=36), відносно висока точність правильних прогнозів відносно ймовірності настання вагітності (більше 70%, бал розподілу дорівнює

3,16) (таблиця 8) свідчить про можливість застосування в лікувальному процесі розробленої моделі прогнозування результативності ЕКЗ у жінок з ендометріозом.

Таблиця 7

**Визначення чутливості та специфічності методики прогнозування ефективності екстракорпорального запліднення у жінок з ендометріозом**

Результати прогнозування	Істинне значення		Всього
	Вагітність наступила	Вагітність не наступила	
Прогнозування наявності вагітності	16	0	16
Прогнозування відсутності вагітності	0	20	20
Всього	16	20	36

Таблиця 8

**Характеристика чутливості і специфічності моделі розрахунків імунологічних показників для прогнозування результатів ЕКЗ у жінок з ендометріозом**

Прогностичні характеристики отриманої моделі прогнозування ефективності ЕКЗ	Результати
Чутливість моделі - sensitivity (ймовірність прогнозу настання вагітності після ЕКЗ при відсутності імунологічних проблем)	1
Специфічність моделі – specificity (ймовірність прогнозу відсутності вагітності після ЕКЗ при наявності імунологічних проблем)	1

Узагальнюючи результати досліджень, можна стверджувати, що імунологічний статус, відображений у лабораторних (математичних) показниках, має вплив на результат лікування безпліддя. Зокрема, слід відмітити, що результативність консервативного лікування безпліддя у жінок з ендометріозом асоціювалось з незначними відхиленнями досліджуваних показників від норми (TLR2, TLR4, IL-2, GATA-3, Foxp3, T-bet/GATA-3 відповідали 1-му інтервалу), що непрямо свідчить про безпосередній вклад зазначених показників у розвиток безпліддя при ендометріозі. Найбільш значущий внесок у результати лікування мав показник експресії TLR2 при меншій інформативності TLR4. Залежність ефективності лікування безпліддя від експресії мРНК TLR2 була обернено пропорційною до рівня експресії (асоціювалась з невисокими діапазонами значень) та характеризувалася позитивним зв'язком в групах з самостійною вагітністю та вагітністю за допомогою ЕКЗ. В певній мірі, це відображає не лише математичні зв'язки у розробленій прогностичній моделі, а й вклад даних факторів у розвиток безпліддя. При цьому важливо відмітити, що, останнім часом, до ролі TLR2 і TLR4 в проблемах безпліддя прикута пильна увага. Зокрема, рядом досліджень показано, що репродуктивні втрати асоціюються з підвищенням рівнів TLR2 і TLR4, що пов'язано з можливими інфекційними антигенами [6, 7]. Другою за інформативністю була залежність успіху лікування безпліддя від показника експресії

пресії транскрипційного фактора регуляторних клітин - Foxp3. У цьому випадку успіх настання вагітності асоціюється з підвищенням експресії показника, тобто, наближення його до норми. Дана особливість, також, узгоджується з даними літератури, так як відома важлива роль регуляторних клітин в репродуктивному процесі [8]. Суттєвий вклад на результат консервативного лікування безпліддя, також, мали прозапальні цитокіни IL-2 та INF-γ, при цьому роль прозапальних цитокінів у патогенезі асоційованого з ендометріозом безпліддя загальноновизнана, що підтверджується великою кількістю досліджень [9].

Суттєву значущість, з точки зору впливу на результати лікування, мав показник експресії транскрипційного фактора диференціації Th2 – GATA-3. Аналогічно TLR2, TLR4 та Foxp3, в розробленій моделі успішне консервативне лікування асоціювалось з невисокими відхиленнями GATA-3. Очевидно, що підвищена активація даного транскрипційного фактора, спричиняє каскад порушень, які впливають на фізіологічні процеси запліднення. Також, вклад у результат медикаментозного лікування безпліддя у жінок з ендометріозом продемонстрував показник співвідношення транскрипційних факторів диференціювання Th1 – T-bet до транскрипційного фактора диференціювання Th2 – GATA-3. У даному дослідженні високо значущі залежності показані для діапазонів високих значень T-bet/GATA3. Відповідно, низькі значення Tbet/GATA3

є предикторами поганої відповіді на стандартну терапію, тобто пацієнткам рекомендовано запліднення за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Дані результати можна пояснити тим, що у пацієнок з ендометріозом спостерігаються збільшення експресії та T-bet і GATA-3, але переважно GATA3, що змінює нормальне співвідношення між двома транскрипційними факторами [10, 11]. Продемонстровані в математичній моделі залежності, змістовно корелюють з імунопатогенезом ендометріозу, а особливості асоціації успішної природної вагітності лише з незначними відхиленнями є опосередкованим підтвердженням значення даних імунних факторів не лише у розвитку ендометріозу, а й спричиненого ним безпліддя. В той же час, у жінок з успішною вагітністю після ЕКЗ, розроблена модель продемонструвала більший спектр асоційованих ознак. Зокрема, високою інформативністю володіли IL-4, TNF- $\alpha$ , IL-10. Слід відмітити, що так само, як і у випадку прогнозування позитивного результату після консервативної терапії, рівні інформативних показників знаходились в діапазоні незначних відхилень від контролю. Один з інформативних показників прогнозування позитивного результату ЕКЗ – TNF- $\alpha$  є відомим регулятором репродуктивних процесів, у тому числі, «вікна імплантації». Очевидно, при незначних відхиленнях його ступінь впливу ще не набуває сили вплинути на процес. Для протизапальних цитокінів, у даному дослідженні, внесок для позитивного результату ЕКЗ мали значення IL-10, які відповідали незначному збільшенню цього показника у порівнянні з контролем. Відповідно, виражені зростання цього показника, асоціюються з невдачами ДРТ. Ймовірно, що зростання IL-10 відіграє негативну роль у можливості настання вагітності при ендометріозі, що збігається з даними літературних джерел – існує ряд досліджень, які вказують, що при ендометріозі у перитонеальній рідині відмічається підвищена активність протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-4 та інтерлейкін-10, що може частково сприяти порушенню імунної регуляції репродуктивних процесів [9, 11]. Результати математичного прогнозування результативності різних підходів до лікування безпліддя у жінок з ендометріозом змістовно корелюють з імунопатогенезом ендометріозу та свідчать про обернену залежність між ефективністю ЕКЗ та ступенем вираження (інтервалом значень) імунологічних порушень. Отримані результати впливу імунологічних чинників на результат ЕКЗ узгоджуються з результатами інших досліджень. Зокрема, відома негативна роль імунних акцентуацій в невдачах імплантації після ембріотрансферів в програмах ЕКЗ [12].

## ВИСНОВКИ

1. Імуногенетичні та імунологічні фактори мають вплив на результат лікування безпліддя у хворих з ендометріозом.
2. Висока прогностична цінність запропонованої прогностичної моделі обґрунтовує доцільність її клінічного застосування з метою високовірогідного прогнозування результативності консервативного лікування безпліддя у жінок з ендометріозом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги [Наказ МОЗ України № 582 від 15. 12. 2003]. — 2003. — Офіц. вид. — Офіційний сайт МОЗ України: <http://www.moz.gov.ua>. — 98 с. (Нормативний документ Міністерства охорони здоров'я України).
2. Юзько О.М. Застосування допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні / О.М.Юзько, Т.А.Юзько // Жіночий лікар. — 2010. — № 2 (28). — С. 30–34.
3. Коваль Г.Д. Порівняльна характеристика системної та локальної концентрації прозапальних цитокінів у жінок з ендометріозом асоційованим з безпліддям / Г.Д. Коваль // Імунологія та алергологія. Наука і практика. -2012.- №3.-С.22-25.
4. Koval H. mRNA TLR2 and TLR4 expression in the endometrium tissue in women with endometriosis associated with infertility / H. Koval, V. Chopiak, A. Kamyshnyi A.// Georgian medical News.- 2015.-N 7-8. P.7-12.
5. Фактори ризику протезування мітрального клапану / Амосов Н.М., Сидаренко Л.Н., Минцер О.П. [та ін.] // Грудна хірургія. — 1975. — № 3. — С. 9–16.
6. Khan K.N. Toll-like receptor system and endometriosis. / K.N.Khan, M. Kitajima, A. Fujishita et al. // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2013.- Vol. 39. —N 8. — P.1281–1292.
7. Особенности экспрессии мРНК Толл-подобных рецепторов 1, 2 и 3 при невынашивании беременности / С.П. Пахомов, О.П. Лебедева, О.Н. Ивашова [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2012. — Т.6., №3. — С. 119–121.
8. Berbic M. The role of Foxp3+ regulatory T-cells in endometriosis: a potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition / M.Berbic, A.J. Hey-Cunningham, C. Ng, N.Tokushige, S.Ganewatta, R. Markham // Hum Reprod. — 2010. — № 25. — P. 900–907.
9. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis / E.Kalu, N.Sumar, T. Giannopoulos et al. // J Obstet Gynaecol Res.— 2007. —Vol.33, № 4. — P. 490–495.
10. Chakir H. T-bet/GATA-3 ratio as a measure of the Th1/Th2 cytokine profile in mixed cell populations: predominant role of GATA-3 / H. Chakir, H. Wang, D.E. Lefebvre, J. Webb, F.W. Scott // Immunol Methods. — 2003. — Vol. 278, № (1-2).— P. 157– 169.

11. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? / G. Chaouat // *Semin Immunopathol.* – 2007. – № 29. – P. 95–113.
12. Множественные иммунные акцентуации при неудачах имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения и эффективность применения внутривенного иммуноглобулина / В.П. Чернышов, И.А. Судома, Б.В. Донской [и др.] // *Журнал НАМН України.* – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 212–218.

## РЕЗЮМЕ

### ВПЛИВ ФАКТОРІВ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ, ІМУНОГЕНЕТИЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ЦИТОКІНІВ НА РЕЗУЛЬТАТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ХВОРИХ НА ЕНДОМЕТРІОЗ

Коваль Г.Д., Чоп'як В.В., Юзько О.М., Літус В.І., Краснов В.В.  
Буковинський державний медичний університет, Львівський Національний медичний університет ім. Д. Галицького, Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Метою роботи було визначити підходи до лікування безпліддя у жінок з ендометріозом на підставі аналізу впливу імунологічних показників на результати лікування. *Матеріали і методи.* Аналіз проводився на підставі залежності між результативністю консервативного лікування безпліддя і використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) від показників імунологічної реактивності у 65 жінок з безпліддям, обумовленим ендометріозом. В якості імунологічних маркерів визначалися цитокіни сироватки крові, мРНК транскрипційних факторів Т-клітин (Tbet, GATA3, Foxp3) і Толл-подібних рецепторів (TLR2 і TLR4) в тканині ендометрію. Встановлено, що результативність консервативного лікування безпліддя у жінок з ендометріозом асоціювалось з незначними відхиленнями досліджуваних показників від норми, що непрямо свідчить про безпосередній вклад імунологічних факторів у розвиток безпліддя при ендометріозі. *Висновки.* Найбільш значущий внесок у результати консервативного лікування мали показники експресії TLR2, TLR4, Foxp3 в тканині ендометрію. На результати ЕКЗ найбільший вплив мали показники T-bet/GATA-3, рівень IL-4 в сироватці крові та рівень експресії GATA-3 в тканині ендометрію.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА, ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ЦИТОКИНОВ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Коваль Г.Д., Чоп'як В.В., Юзько О.М., Літус В.І., Краснов В.В.

Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы, Украина), Львовский Национальный медицинский университет им. Данила Галицкого (г. Львов, Украина), Национальная академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Целью работы было определить подходы к лечению бесплодия у женщин с эндометриозом на основа-

нии анализа влияния иммунологических показателей на результаты лечения. *Материалы и методы.* Анализ проводился на основании зависимости между результативностью консервативного лечения бесплодия и использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) от показателей иммунологической реактивности у 65 женщин с бесплодием, обусловленным эндометриозом. В качестве иммунологических маркеров определялись цитокины сыворотки крови, мРНК транскрипционных факторов Т-клеток (Tbet, GATA3, Foxp3) и Толл-подобных рецепторов (TLR2 и TLR4) в ткани эндометрия. *Результаты.* Установлено, что результативность консервативного лечения бесплодия у женщин с эндометриозом ассоциировалась с незначительными отклонениями исследуемых показателей от нормы, что косвенно свидетельствует о непосредственном вкладе иммунологических факторов в развитие бесплодия при эндометриозе. *Выводы.* Наиболее значимый вклад в результаты консервативного лечения имели показатели экспрессии TLR2, TLR4, Foxp3 в ткани эндометрия. На результаты ЭКО наибольшее влияние имели показатели T-bet / GATA-3, уровень IL-4 в сыворотке крови и уровень экспрессии GATA-3 в ткани эндометрия.

## SUMMARY

### IMPACT OF FACTORS OF INNATE IMMUNITY, IMMUNOGENETIC REGULATION, AND CYTOKINES ON EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF INFERTILITY IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS

Kovall H.D., Chopyak V.V., Yuzko O.M., Litus V.I., Krasnov V.V.

Bukovina State Medical University, Lviv National Medical University behalf of the Galician D., National Academy of Postgraduate Education behalf of the P.L. Shupyk.

The aim was to determine the approaches to the treatment of infertility in women with endometriosis on the basis of analysis of influence of immunological parameters on outcomes of treatment. *Materials and Methods.* The analysis was conducted on the basis of relationship between efficiency of conservative treatment of infertility and use of assisted reproductive technology (ART) indicators of immunological reactivity in 65 women with infertility caused by endometriosis. As immunologic markers were determined: serum cytokines, mRNA transcription factors of T cells (Tbet, GATA3, Foxp3) and Toll-like receptors (TLR2 and TLR4) in the endometrial tissue. *Results.* It was established that the potency of conservative treatment of infertility in women with endometriosis was associated with minor deviations of the studied samples from the normal parameters that indirectly suggests a direct contribution of immunological factors to the development of infertility associated with endometriosis. *Conclusion.* The most significant contribution to the results of conservative treatment had parameters of expression of TLR2, TLR4, Foxp3 endometrial tissue. As for the results of IVF the greatest impact had following indicators: T-bet / GATA-3, IL-4 levels in serum and the expression of GATA-3c endometrial tissue.