

цитокінів (метод $\Delta\Delta Cq$) за двома нормувальними генами (B2M, GUSB). B2M – ген $\beta 2$ -мікроглобуліну, компонент легкого ланцюга головного комплексу гістосумісності класу I (MHC I), представлений на всіх ядерних клітинах організму людини (крім еритроцитів). GUSB – ген, що забезпечує продукцію ферменту β -глюкуронідази.

Відносний рівень експресії мРНК досліджуваних генів вираховували за формулою (1):

$$[I] = 2 \times (NF - C_{pi}),$$

де [I] – відносний рівень представленості мРНК досліджуваного гена, C_{pi} – значення порогового циклу відповідного досліджуваного гена в зразку, що визначається автоматично програмним забезпеченням приладу;

NF – фактор нормування, який вираховували за формулою (2):

$$NF = (1/2)_{(C_{pi}(B2M) + C_{pi}(GUSB))},$$

де C_{pi} – значення порогових циклів відповідних референсних генів у зразку, що визначаються автоматично програмним забезпеченням приладу.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програми Microsoft Excel. Визначали середнє значення M і помилку стандартного відхилення SE. Для зіставлення двох груп за кількісними ознаками використаний U-критерій Манна-Уїтні. Різницю між групами вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок групи Н склав $29,80 \pm 0,30$ року, групи К – $30,09 \pm 0,32$ року ($p > 0,05$). Середня кількість випадків мимовільного переривання вагітності після проведення ДРТ в групі Н дорівнювала $3,24 \pm 0,11$, середній термін переривання вагітності – $8,15 \pm 0,65$ тижнів.

При аналізі дослідженого транскрипційного профілю генів імунної відповіді в ендометрії в день передбачуваного вікна імплантації встановлено, що відносний рівень експресії мРНК генів IL-1 β , IL-2, Foxp3, TLR9, IL-2Ra статистично значуще не відрізнявся у пацієток основної та контрольної груп (табл.).

Як видно з таблиці, в жінок із ЗНВ у період передбачуваного вікна імплантації відзначалися зміни транскрипційного профілю, пов'язані зі статистично значущим знижен-

Таблиця. Відносний рівень експресії мРНК досліджуваних генів, $M \pm SE$

Ген	Група Н (n = 240)	Група К (n = 100)
IL-1 β	$15,35 \pm 0,22$	$15,99 \pm 0,19$
IL-2	$29,53 \pm 0,30$	$29,65 \pm 0,18$
IL-2Ra	$24,23 \pm 0,17$	$23,74 \pm 0,17$
IL-10	$22,67 \pm 0,27^*$	$23,84 \pm 0,15$
Foxp3	$22,26 \pm 0,22$	$21,13 \pm 0,33$
TLR-9	$22,34 \pm 0,17$	$22,43 \pm 0,15$

* значуща різниця з показником групи К, $p < 0,05$

ням рівня експресії мРНК гена IL-10 – $22,67 \pm 0,27$ проти $23,84 \pm 0,15$.

IL-10 є Th2-цитокіном і, як відомо, селективно пригнічує Th1-опосередковану клітинну реакцію, інгібує продукцію запальних цитокінів [4], а також опосередковує інгібуючі ефекти Treg-клітин. Treg-клітини є суттєвими для підтримки імунологічної реакції на аутоантигени та для пригнічення надмірних імунних реакцій [10–12], у тому числі при запаленні, які негативно впливають на організм людини. Treg-клітини секретують цитокін IL-10, який може інгібувати секрецію різних запальних цитокінів і пригнічувати активацію Th1 та Th17 клітин [7]. Зокрема, IL-10 здійснює сигнал-ефект через рецептор IL-10, що призводить до інгібування експресії білка Th17-цитокінів та ретиноевої кислоти залежного органного рецептору- γ (ROR γ t), що зменшує кількість продукованого IL-17 і запобігає збільшенню запальної та імунної реакції [6]. Тобто, IL-10 функціонує як життєво важливий міст, що пов'язує імунітет, плацентарний ангиогенез, запалення та гіпоксію в материнсько-плодовому інтерфейсі [5]. Отримане в нашому дослідженні зниження рівня експресії мРНК гена IL-10 підтверджує його роль у розвитку запалення при ЗНВ. Дані літератури також показують дефіцит кількості та/або функції Treg-клітин у випадках викиднів при ЗНВ [13, 16].

ВИСНОВОК

ЗНВ при лікуванні безплідних жінок в програмах ДРТ тісно пов'язане зі змінами транскрипційного профілю ендометрія в період передбачуваного вікна імплантації, а також зі зниженням рівня експресії мРНК гена IL-10.

EXPRESSION OF THE mRNA OF THE INFLAMMATORY COMPONENT OF THE IMMUNE RESPONSE IN THE PERIOD OF THE EXPECTED WINDOW OF IMPLANTATION IN WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS IN THE PROGRAMS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

INTRODUCTION

The usual miscarriage occurs in 1–5% of pregnancies [3], defined as the occurrence of two or more pregnancy loss before the 20th week of pregnancy. After supplementary reproductive technologies (ART), more than 50% of pregnant women are faced with the problem of the recurrent pregnancy loss (RPL), especially in the first trimester [2]. RPL is due to several factors, including chromosomal, anatomical, endocrinologic, infectious and autoimmune anomalies [1, 14].

ANALYSIS OF LITERATURE DATA

AND RESPONSE TO THE RESEARCH TASK

In recent years, numerous studies have found that the imbalance in the maternal-fetal interface plays a role in the pathogenesis of RPL, and the interaction between the array of cytokines is believed to contribute to the ability of the maternal immune system to transfer genetically incompatible fetuses. Decidual tissue, an important component of the uterine and fetal interface, contains decidual stromal cells

and decidual immune cells, including T cells, uterine killer cells and macrophages [8]. Decidual cells that develop from the endometrium are regulated by steroid hormones of the ovaries after implantation of the blastocyst. Decidua tissue is essential for implantation of the germ cell and for the development of embryos. In addition, it has power functions of the blastocyst, regulating the endocrine environment, regulating the trophoblast invasion and protecting the embryo from rejection of the mother, and therefore plays an important role in pregnancy. In the maternal-fetal interface, the balance of local proinflammatory and anti-inflammatory cytokines is important for successful pregnancy. Therefore, changes in the pattern of expression of cytokines in the endometrium at the time of the alleged implantation window can lead to inflammation of the microenvironment of the endometrium, which leads to spontaneous abortion [9, 14, 15].

The most informative markers for inflammation in the endometrium among cytokines are interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-2 (IL-2), interleukin-10 (IL-10), transcription factor Foxp3, toll-like receptor-9 (TLR-9), cellular marker of the immune system – receptor- α interleukin-2 (IL-2Ra) [1].

The purpose of the study was to identify the peculiarities of the expression of the mRNA genes of the inflammatory component of the immune response during the expected implantation window in women with RPL in assisted reproductive technologies programs.

MATERIAL AND METHODS OF THE STUDY

Under supervision it were 240 patients of the H group with RPL in the programs of ART and 100 conditionally healthy fertile women in the control group K with the presence in history of at least one childbirth in time and the absence of episodes of miscarriage. All patients were residents of the South-Western region of Ukraine.

All women had a paipel-biopsy of the endometrium during the expected implantation window. Samples were frozen at $t = -70$ °C. until the study.

The study of the expression of IL-1 β , IL-2, IL-10, transcription factor Foxp3, TLR9, and IL-2Ra cytokine genes was performed on the basis of the reverse transcription polymerase chain reaction (ZT-PCR) method [1].

In the determination of the transcriptional profile of the immune response genes for the isolation of nucleic acids, the "Test NK" (Russian Federation) sets were used. The resulting cells were lysed in 4 M solution of guanidiniocyanate, the nucleic acids were precipitated with isopropanol in the presence of a co-sediment, followed by washing with ethanol and acetone. Due to the presence of endometrial tissue in samples, the phenol-chloroform extraction method was used [13]. The reverse transcription reaction (synthesis of complementary DNA from the resulting RNA) was performed in a volume of 40 μ l. Primary specific oligonucleotides and reverse transcriptase M-MuLV were used as back-transcription primers. The reaction was carried out at $t = 40$ °C. for 30 minutes followed by inactivation of the reverse transcriptase at $t = 95$ °C. for 5 minutes. The amplification was carried out in real time with the measurement of fluorescence level along the FAM channel at each cycle at annealing temperature of the primers. The reaction

was put in two replicates for each point. The normalization was performed by comparing the threshold cycles (Cp) for the identified cytokines ($\Delta\Delta Cq$ method) with 2 normalizing genes (B2M, GUSB). B2M is a gene of β 2-microglobulin, a component of the light chain of the main complex of histocompatibility of class I (MHC I), presented on all nuclear cells of the human body (except red blood cells). GUSB is a gene that produces an enzyme called β -glucuronidase.

The relative expression level of the mRNA of the genes studied was calculated using the formula (1):

$$[I] = 2 * (NF - C_{pi}),$$

where [I] is the relative level of mRNA representation of the investigated gene, C_{pi} is the value of the threshold cycle of the corresponding gene under study in the sample, which is determined automatically by the software of the device;

NF is the normalization factor calculated by the formula (2):

$$NF = (1/2^{(C_{p(B2M)} + C_{p(GUSB)})}),$$

where C_p is the value of the threshold cycles of the reference genes in the sample, which are determined automatically by the software of the device.

Statistical processing of data was performed using the EXCEL program. The average value of M and the SE standard deviation error were determined. Mann-Whitney's U-criterion is used to map two groups quantitatively. The difference between the groups was considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS OF THE STUDY AND DISCUSSION

The average age of the examined women of the group H was 29.80 ± 0.30 years, the group K – 30.09 ± 0.32 ($p > 0.05$). The average number of cases of involuntary termination of pregnancy after conduction of ART in group N was 3.24 ± 0.11 , the average term of termination of pregnancy was 8.15 ± 0.65 weeks.

In the analysis of the investigated transcriptional profile of the immune response gene in the endometrium on the day of the proposed implantation window, it was found that the relative level of expression of IL-1 β , IL-2, Foxp3, TLR9 and IL-2Ra genes did not differ statistically significantly among patients in the main and control groups (Table).

Table. Relative expression level of mRNA of the studied genes, M \pm SE		
Genes	Group H (n = 240)	Group K (n = 100)
IL-1 β	15,35 \pm 0,22	15,99 \pm 0,19
IL-2	29,53 \pm 0,30	29,65 \pm 0,18
IL-2Ra	24,23 \pm 0,17	23,74 \pm 0,17
IL-10	22,67 \pm 0,27 ^k	23,84 \pm 0,15
Foxp3	22,26 \pm 0,22	21,13 \pm 0,33
TLR-9	22,34 \pm 0,17	22,43 \pm 0,15

^k is a significant difference with the indicator of the group K, $p < 0.05$

As can be seen from the table, in women with RPL during the predicted window of implantation, changes in the transcriptional profile were observed due to a statistically significant decrease in the expression level of IL-10 mRNA – 22.67 ± 0.27 vs 23.84 ± 0.15 .

IL-10 is a Th2-cytokine and is known to selectively suppress the Th1-mediated cellular response, inhibit the production of inflammatory cytokines [4], and also mediates inhibitory effects of Treg-cells. Treg-cells are essential for maintaining an immunological response to autoantigens and to suppress

excessive immune responses [10–12], including inflammation that has a detrimental effect on the human body. Treg-cells secrete an IL-10 cytokine that can inhibit the secretion of various inflammatory cytokines and inhibit the activation of Th1 and Th17 cells [7]. In particular, IL-10 carries a signal-effect via the IL-10 receptor, which results in inhibition of expression of the Th17-cytokine protein and retinoic acid-dependent orphan receptor, which reduces the amount of IL-17 produced and prevents exaggerated inflammatory and immune responses [6]. That is, IL-10 functions as a vital bridge that connects immunity, placental angiogenesis, inflammation and hypoxia in the maternal and fetal interface [5]. The decrease in the expression level of IL-10 mRNA in our study confirms its role in the development of inflammation in RPL. The literature also shows deficiencies in the number and/or function of Treg-cells in cases of miscarriage in RPL [13, 16].

CONCLUSION

RPL in the treatment of infertile women in ART programs is closely related to changes in the transcription profile of the endometrium during the expected window of implantation and with a decrease in the expression level of the mRNA of the IL-10 gene.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бурменская, О.В.
Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: автореф. дисс. . . . д. биол. н.: 03.03.03 / О.В. Бурменская. – Москва, 2014. – 48 с.
Burmenskaya, O.V.
Molecular-genetic markers of the immune response in inflammatory diseases of the female reproductive system. Thesis abstract for MD degree; specialty 03.03.03. Moscow (2014): 48 p.
2. Babbage, S.J., Arkwright, P.D., Vince, G.S., et al.
“Cytokine promoter gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss.” *J Reprod Immunol* 1 (2001): 21–7.
3. Bao, S.H., Shuai, W., Tong, J., et al.
“Increased Dickkopf-1 expression in patients with unexplained recurrent spontaneous miscarriage.” *Clin Exp Immunol* 172 (2013): 437–43.
4. Choi, Y.K., Kwak-Kim, J.
“Cytokine gene polymorphisms in recurrent spontaneous abortions: a comprehensive review.” *Am J Reprod Immunol* 60 (2008): 91–110.
DOI: 10.1111/j.1600-0897.2008.00602.x
5. Ghazaey, S., Keify, F., Mirzaei, F., et al.
“Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous abortions in northeastern Iran.” *Int J Fertil Steril* 9.1 (2015): 47–54.
6. Gu, Y., Yang, J., Ouyang, X., et al.
“Interleukin 10 suppresses Th17 cytokines secreted by macrophages and T cells.” *European journal of immunology* 38 (2008): 1807–13.
DOI: 10.1002/eji.200838331
7. Heo, Y.J., Joo, Y.B., Oh, H.J., et al.
“IL-10 suppresses Th17 cells and promotes regulatory T cells in the CD4+ T cell population of rheumatoid arthritis patients.” *Immunol Lett* 127.2 (2010): 150–6.
DOI: 10.1016/j.imlet.2009.10.006
8. Hu, W.T., Huang, L.L., Li, M.Q., et al.
“Decidual stromal cell-derived IL-33 contributes to Th2 bias and inhibits decidual NK cell cytotoxicity through NF- κ B signaling in human early pregnancy.” *J Reprod Immunol* 109 (2015): 52–65.
DOI: 10.1016/j.jri.2015.01.004
9. Qaddourah, R.H., Magdoud, K., Saldanha, F.L., et al.
“IL-10 gene promoter and intron polymorphisms and changes in IL-10 secretion in women with idiopathic recurrent miscarriage.” *Hum Reprod* 29 (2014): 1025–34.
DOI: 10.1093/humrep/deu043
10. Saifi, B., Rezaee, S.A., Tajik, N., et al.
“Th17 cells and related cytokines in unexplained recurrent spontaneous miscarriage at the implantation window.” *Reprod Biomed Online* 29 (2014): 481–9.
DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.06.008
11. Sakaguchi, S.
“Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses.” *Annu Rev Immunol* 22 (2004): 531–62.
12. Wang, W.J., Liu, F.J., Qu, H.M., et al.
“Regulation of the expression of Th17 cells and regulatory T cells by IL-27 in patients with unexplained early recurrent miscarriage.” *J Reprod Immunol* 99 (2013): 39–45.
13. Wang, W.J., Hao, C.F., Yi, L., et al.
“Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decida in unexplained recurrent spontaneous abortion patients.” *J Reprod Immunol* 84 (2010): 164–70.
14. Wu, Z., You, Z., Zhang, C., et al.
“Association between functional polymorphisms of Foxp3 gene and the occurrence of unexplained recurrent spontaneous abortion in a Chinese Han population.” *Clin Dev Immunol* (2012): 896458.
DOI: 10.1155/2012/896458
15. Yue, C.Y., Zhang, B., Ying, C.M.
“Elevated Serum Level of IL-35 Associated with the Maintenance of Maternal-Fetal Immune Tolerance in Normal Pregnancy.” *PloS One* 10 (2015): e0128219.
DOI: 10.1371/journal.pone.0128219
16. Zenclussen, A.C., Gerlof, K., Zenclussen, M.L., et al.
“Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4+ CD25+ T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model.” *Am J Pathol* 166 (2005): 811–22.

ЕКСПРЕСІЯ мРНК ГЕНІВ ЗАПАЛЬНОГО КОМПОНЕНТУ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ В ПЕРІОД ПЕРЕДБАЧУВАНОВОГО ВІКНА ІМПЛАНТАЦІЇ У ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ В ПРОГРАМАХ ДРТ

К.П. Головатюк, к. мед. н., директор ТОВ «Медичний центр репродуктивного здоров'я "Гамета"», м. Одеса
В.Г. Дубініна, д. мед. н., професор кафедри онкології з курсом променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини ОНМедУ
О.М. Носенко, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ
Е.Т. Макшаєва, к. мед. н., зав. молекулярно-генетичною лабораторією ТОВ «Медичний центр репродуктивного здоров'я "Гамета"», м. Одеса
І.Л. Головатюк-Юзефпольська, к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ, головний лікар пологового будинку №1 м. Одеси

У статті розглядається проблема звичного невиношування вагітності після програм допоміжних репродуктивних технологій, з якою стикаються 50% вагітних. Однією з основних причин такого невиношування є запалення в ендометрії.

Мета дослідження. Виявити особливості експресії мРНК генів запального компонента імунної відповіді в період передбачуваного вікна імплантації в жінок зі звичним невиношуванням вагітності в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріал і методи. Обстежено 240 пацієнок зі звичним невиношуванням вагітності в програмах допоміжних репродуктивних технологій і 100 умовно здорових фертильних жінок контрольної групи з наявністю в анамнезі хоча б одних термінових пологів і відсутністю епізодів самовільного переривання вагітності. Середній вік обстежених жінок основної групи склав $29,80 \pm 0,30$ року, контрольної – $30,09 \pm 0,32$ року. Середня кількість випадків мимовільного переривання вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій в основній групі дорівнювала $3,24 \pm 0,11$, середній термін переривання вагітності – $8,15 \pm 0,65$ тижнів.

У всіх жінок була проведена пайпель-біопсія ендометрія в період передбачуваного вікна імплантації. Зразки були заморожені при $t = -70$ °C до проведення дослідження. Методом зворотної транскрипції-полімеразної ланцюгової реакції проведено дослідження експресії мРНК генів цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, Foxp3, TLR9, IL-2Ra в біоптатах ендометрія, отриманих в день передбачуваного вікна імплантації.

Результати. Встановлено, що відносний рівень експресії мРНК генів IL-1 β , IL-2, Foxp3, TLR9, IL-2Ra статистично значуще не відрізнявся у пацієнок зі звичним невиношуванням вагітності в циклах допоміжних репродуктивних технологій та контрольній групі. Виявлено статистично значуще зниження експресії мРНК гена IL-10.

Висновок. Звичне невиношування вагітності при лікуванні безплідних жінок в програмах допоміжних репродуктивних технологій пов'язане зі змінами транскрипційного профілю ендометрія в період передбачуваного вікна імплантації, а також зі зниженням рівня експресії мРНК гена IL-10.

Ключові слова: безпліддя, звичне невиношування вагітності, допоміжні репродуктивні технології, запалення, імунна відповідь, мРНК, ендометрій, вікно імплантації, IL-1 β , IL-2, IL-10, Foxp3, TLR9, IL-2Ra.

EXPRESSION OF THE mRNA OF THE INFLAMMATORY COMPONENT OF THE IMMUNE RESPONSE IN THE PERIOD OF THE EXPECTED WINDOW OF IMPLANTATION IN WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS IN THE PROGRAMS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

K.P. Golovatyuk, PhD, director of LLC "Medical Center for Reproductive Health "Gameta", Odesa
V.G. Dubinina, MD, professor at the Department of Oncology with the course of radiation diagnostics, therapy and radiation medicine, Odesa National Medical University
O.M. Nosenko, MD, professor at the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Odesa National Medical University
E.T. Makshayeva, PhD, head of molecular-genetic laboratory of LLC "Medical Center for Reproductive Health "Gameta", Odesa
I.L. Golovatyuk-Józefpolska, PhD, assistant of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Odesa National Medical University, chief physician of Maternity Hospital No. 1 of Odesa

The article reviews the problem of recurrent pregnancy loss (RPL) after programs of assisted reproductive technologies (ART) that faced 50% of pregnant women. One of the main causes of recurrent pregnancy loss is inflammation in the endometrium.

The aim of study. To reveal the peculiarities of mRNA expression of the inflammatory component genes of the immune response in the expected window of the implantation in women with RPL in ART programs.

Material and methods. 240 patients with RPL in ART programs and 100 conditionally healthy fertile women in the control group with the presence in history of at least one childbirth in time and the absence of episodes of miscarriage were examined. The average age of the examined women of the main group was 29.80 ± 0.30 years, the control group – 30.09 ± 0.32 (p > 0.05). The average number of cases of involuntary termination of pregnancy after conduction of ART in main group was 3.24 ± 0.11 , the average term of termination of pregnancy was 8.15 ± 0.65 weeks.

All women had a paipal-biopsy of the endometrium during the expected implantation window. Samples were frozen at $t = -70$ °C. until the study. Reverse transcription-polymerase chain reaction was used to study mRNA expression of IL-1 β , IL-2, IL-10, Foxp3, TLR9, IL-2Ra cytokine genes in endometrial biopsy obtained on the day of the implantation window.

Results. It was found that the relative level of mRNA expression of IL-1 β , IL-2, Foxp3, TLR9, IL-2Ra genes did not differ significantly in patients with RPL in the cycles of VRT and control group. A statistically significant decrease in mRNA expression of the IL-10 gene was noted.

Conclusion. RPL in the treatment of infertile women in ART programs is associated with changes in the transcription profile of the endometrium during the intended implantation window and with a decrease in the expression level of the IL-10 gene mRNA.

Keywords: infertility, recurrent pregnancy loss, assisted reproductive technologies, inflammation, immune response, mRNA, endometrium, implantation window, IL-1 β , IL-2, IL-10, Foxp3, TLR9, IL-2Ra.

ЕКСПРЕСІЯ мРНК ГЕНІВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ІМУННОГО ВІДПОВІДІ В ПЕРІОД ПЕРЕДБАЧУВАНОВОГО ВІКНА ІМПЛАНТАЦІЇ У ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ В ПРОГРАМАХ ДРТ

Е.П. Головатюк, к. мед. н., директор ООО «Медицинский центр репродуктивного здоровья "Гамета"», г. Одесса
В.Г. Дубинина, д. мед. н., профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики, терапии и радиационной медицины ОНМедУ
Е.Н. Носенко, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ОНМедУ
Э.Т. Макшаева, к. мед. н., зав. молекулярно-генетической лабораторией ООО «Медицинский центр репродуктивного здоровья "Гамета"», г. Одесса
И.Л. Головатюк-Юзефпольская, к. мед. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 ОНМедУ, главный врач родильного дома №1 г. Одессы

Статья рассматривает проблему привычного невынашивания беременности после программ вспомогательных репродуктивных технологий, с которой сталкиваются 50% беременных. Одной из основных причин такого невынашивания является воспаление в эндометрии.

Цель исследования. Выявить особенности экспрессии мРНК генов воспалительного компонента иммунного ответа в период предполагаемого окна имплантации у женщин с привычным невынашиванием беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Материал и методы. Обследовано 240 пациенток с привычным невынашиванием беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий и 100 условно здоровых фертильных женщин контрольной группы с наличием в анамнезе хотя бы одних срочных родов и отсутствием эпизодов самопроизвольного прерывания беременности. Средний возраст обследованных женщин основной группы составил $29,80 \pm 0,30$ года, контрольной – $30,09 \pm 0,32$ года. Среднее количество случаев самопроизвольного прерывания беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий в основной группе равнялось $3,24 \pm 0,11$, средний срок прерывания беременности – $8,15 \pm 0,65$ недель.

У всех женщин была проведена пайпель-биопсия эндометрия в период предполагаемого окна имплантации. Образцы были заморожены при $t = -70$ °C до проведения исследования. Методом обратной транскрипции-полімеразної ланцюгової реакції проведено исследование экспрессии мРНК генов цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, Foxp3, TLR9, IL-2Ra в биоптатах эндометрия, полученных в день предполагаемого окна имплантации.

Результаты. Установлено, что относительный уровень экспрессии мРНК генов IL-1 β , IL-2, Foxp3, TLR9, IL-2Ra статистически значимо не различался у пациенток с привычным невынашиванием беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в контрольной группе. Отмечалось статистически значимое снижение экспрессии мРНК гена IL-10.

Вывод. Привычное невынашивание беременности при лечении бесплодных женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий связано с изменениями транскрипционного профиля эндометрия в период предполагаемого окна имплантации и со снижением уровня экспрессии мРНК гена IL-10.

Ключевые слова: бесплодие, привычное невынашивание беременности, вспомогательные репродуктивные технологии, воспаление, иммунный ответ, мРНК, эндометрий, окно имплантации, IL-1 β , IL-2, IL-10, Foxp3, TLR9, IL-2Ra.