

EVALUATION OF THE SYSTEM OF HEMOSTASIS AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OF UNPAIRED VISCERAL BRANCHES OF THE ABDOMINAL AORTA AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Kuznetsova A. S., Dolgushina A. I., Savochkina A. Yu., Genkel V. V.,
Nikushkina K. V., Ilinnykh E. I., Toropova L. R.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Aim. To study the features of the system of hemostasis and the functional activity of neutrophils in patients with atherosclerosis of unpaired visceral branches of the abdominal aorta, depending on the presence of type 2 diabetes. **Methods.** The study included 87 patients. The first group included 32 patients with atherosclerosis of vessels of the plannonic pool and type 2 diabetes, to the second group of 55 patients without type 2 diabetes. **Results.** The median activity of Wf in the group of patients with type 2 diabetes was 193,5%, significantly exceeding the parameters of the second group of patients 160,0%, ($p = 0,002$). The phagocytic number of neutrophils of the group of patients with type 2 diabetes significantly exceeded the similar index of the second group of patients ($p = 0,01$). Positive correlation was found between the activity of von Wf and the intensity of phagocytosis of peripheral blood neutrophils ($r = 0,723$; $p = 0,04$), and phagocytic number ($r = 0,771$, $p = 0,025$). **Conclusion.** In patients with atherosclerosis of the visceral branches of the abdominal aorta and type 2 diabetes, higher values of the phagocytic number of peripheral blood neutrophils and Wf activity were revealed.

Key words: von Willebrand factor, neutrophils, atherosclerosis of the abdominal aorta, diabetes mellitus

ВЗАИМОСВЯЗЬ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ И ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *IL-1α* И *IL-1RA* С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО)

Лапштаева А. В.¹, Радаева О. А.¹, Новикова Л. В.¹, Ефремов И. А.²

¹ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск; ²ФГБУН «ИБХФ им. Н. М. Эмануэля РАН», Москва, Россия

Исследование показало, у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием с эффективной процедурой ЭКО сывороточные уровни *IL-1α*, *IL-1ra* были ниже, чем у женщин с неэффективной процедурой. Генотип Т/Т гена *IL-1α* ассоциирован с благоприятным исходом ЭКО (OR=85,3, 95% ДИ = [10,6-687], $p < 0,05$).

Ключевые слова: *IL-1α*, *IL-1ra*, ЭКО, цитокины

В настоящее время проведено достаточно работ по изучению роли иммунокомпетентных клеток и синтезируемых ими цитокинов в эффективности лечения бесплодия [1, 2], однако одним из спорных остается вопрос генетического полиморфизма наиболее значимых цитокинов.

Цель исследования – изучить связь сывороточных уровней и полиморфных вариантов генов *IL-1α* и *IL-1RA (IL1RN)* у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ) с наступлением беременности в результате процедуры ЭКО.

Материалы и методы. Обследовано 100 женщин с ТПБ, с протоколом ЭКО (короткий про-

токол стимуляции суперовуляции), завершившимся переносом эмбрионов. Контрольная группа – 60 практически здоровых женщин с доказанной фертильностью, имеющих от 1 до 3 здоровых детей. Средний возраст женщин в исследуемой группе составил $32,2 \pm 3,6$ года, в контрольной – $31,5 \pm 4,3$ года. Первичным результатом считали наступление беременности по результатам УЗИ, выполненным через 14 дней после положительного результата ХГЧ. Концентрацию IL-1 α и IL-1ra в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем фирмы ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия). Материалом для генетического исследования служили образцы ДНК, выделенные из венозной крови на автоматической станции QIAcube с использованием набора реагентов QIAamp DNA MiniKit (QIAGEN, Германия), с последующим исследованием методом полимеразной цепной реакции по полиморфным маркерам генов *IL-1 α* – rs1800587 5'UTR области гена и *IL1RN-VNTR*. Анализ нуклеотидных последовательностей для исследуемых образцов выполняли с помощью программ Peak Trace, Sequence Scannerv.1.0, Chromas Lite 2.1.1, Vector NTI Advance 10. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Достоверность в распределении частот генотипов определяли с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера. Вероятность наступления беременности по конкретному признаку вычисляли как отношение шансов с расчетом для него 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты. При анализе содержания IL-1 α в сыворотке пациенток с ТПБ было отмечено повышение в 4,4 раза (15,7 (2,2) пг/мл) относительно женщин контрольной группы (3,9 (1) пг/мл), $p < 0,05$. Данные результаты могут отражать как системную, так и местную активацию эндотелиальных клеток с повышением экспрессии молекул адгезии и способствовать формированию эндотелиальной дисфункции, усиливая свертывание, ингибируя фибринолиз, стимулируя пролиферацию фибробластов [3], приводя к нарушению трофики в органах малого таза и спайкообразованию. Глубокие нарушения гемодинамики органов малого таза оказывают влияние на функцию половых органов, в результате чего страдает репродуктивная функция [4]. Существуют сведения о связи

IL-1ra с изменением синтеза IL-1 α [5]. Уровень IL-1ra, ответственного за реализацию буферной функции IL-1 α , был достоверно ниже (155 (21) пг/мл против 520 (92) пг/мл), $p < 0,05$. Данная тенденция более выражена у женщин с неэффективной процедурой ЭКО (базовая концентрация у женщин с наступившей беременностью IL-1 α – 15,3 (0,5) пг/мл, IL-1ra – 34,4 (2,1) пг/мл, у женщин с ненаступившей беременностью IL-1 α – 17,4 (0,6) пг/мл – $p < 0,05$, IL-1ra – 176 (3,9) пг/мл – $p < 0,05$).

Анализ частоты генотипов гена *IL-1 α* у женщин с ТПБ не выявил статистически значимых отличий от группы сравнения, $\chi^2 = 5,9$, $p > 0,05$. При сравнительном анализе частоты наступления беременности в результате проведенного цикла ЭКО определено, что у женщин с эффективной процедурой частота генотипа Т/Т достоверно выше (Т/Т – 57,1% (20 чел.), а частота генотипов С/Т и С/С достоверно ниже (С/Т – 28,6% (10 чел.), С/С – 14,3% (5 чел.)), по сравнению с группой женщин с неэффективной процедурой (Т/Т – 1,6% (1 чел.), С/Т – 52,3% (34 чел.), С/С – 46,1% (30 чел.)), $\chi^2 = 43$, $p < 0,01$. Таким образом, генотип Т/Т (OR=85,3, 95% ДИ = [10,6-687], $p < 0,05$) выступает как условно прогностически благоприятный для наступления беременности.

При анализе частот генотипов гена *IL1RN-VNTR* выявлено, что варианты 2R/4R и 4R/4R достоверно чаще встречались у женщин с ТПБ, чем в группе контроля $\chi^2 = 22,9$, $p < 0,01$. Расчет отношения шансов (OR) позволил ассоциировать данные генотипы с наибольшим риском формирования ТПБ (для генотипа 2R/4R OR=1,18, 95% ДИ = [0,58-2,41], $p < 0,05$, для генотипа 4R/4R OR=1,83, 95% ДИ = [0,96-3,5], $p < 0,05$). Обратная характеристика для генотипа 2R/2R, который достоверно ассоциируется с наименьшим риском развития заболевания (OR=2,9, 95% ДИ = [0,9-9,39], $p < 0,05$). Генотип 4R/5R имел распространенность 5% в группе исследования, но не определялся в контрольной группе. При сравнительном анализе частоты наступления беременности в результате проведенного цикла ЭКО не выявлено достоверных различий встречаемости генотипов гена *IL1RN-VNTR* между женщинами с эффективной процедурой и женщинами с неэффективной процедурой, $\chi^2 = 5,77$, $p > 0,05$.

Вывод: анализ генотипических и фенотипических характеристик IL-1 α и IL-1ra открывает новые перспективы ведения пациенток с ТПБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Putowski L., Darmohwal-Kolaz D., Oleszczuk J. The immunological profile of infertility women with after repeated IVF failures (preliminary study). Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004, 112(2), 192-196.
- Мотовилова Н. О., Коган И. Ю., Сысоев К. А., Буйнова А. Н., Грязнов А. Ю. и др. Роль некоторых цитокинов в эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. Медицинская иммунология 2012, 14(4-5), 373-382.
- Di Paolo N. C., Shayakhmetov D. M. Interleukin 1 α and the inflammatory process. Nature Immunology 2016, 17(8), 906-913.
- Алиева К. У., Кузьмичев Л. Н., Смольникова В. Ю., Ипатова М. В., Комиссарова Ю. В. Новые возможности подготовки эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Вестник новых медицинских технологий 2007, XIV(3), 6-8.
- Goto H., Ishihara Y., Kikuchi T., Izawa A., Ozeki N., et al. Interleukin-1 Receptor Antagonist Has a Novel Function in the Regulation of Matrix Metalloproteinase-13 Expression. PLoS One. 2015, 10(10), e0140942. doi: 10.1371/journal.pone.0140942

**RELATIONSHIP SERUM LEVELS AND GENE
POLYMORPHISMS OF *IL-1 α* , *IL-1RA* WITH EFFICIENCY
OF *IN VITRO* FERTILIZATION (IVF)**

Lapshtaeva A. V.¹, Radaeva O. A.¹, Novicova L. V.¹, Efremov I. A.²

¹Ogarev Mordovia State University, Saransk; ²Institute of biochemical physics
of N. M. Emanuel Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Women with tubal peritoneal infertility with an effective IVF had concentrations of IL-1 α , IL-1ra in serum lower than women ineffective IVF. Genotype T/T gene *IL-1 α* rs1800587 5' UTR area of the gene is associated with approach of pregnancy as a result of IVF (OR = 85,3, 95%CI: 10,6-687, p<0,05).

Key words: IL-1 α , IL-1ra, IVF, cytokines

**ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ,
КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО БЕЛКА И АЛЬБУМИНА
СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ИММУНОСУПРЕССИИ**

Лебединская О. В., Годовалов А. П., Лебединская Е. А.,
Барков С. Ю.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Ранее разработана модель для изучения *in vivo* индуцированной иммуносупрессии, которая зачастую возникает при вторичных иммунодефицитах. В процессе её создания изучена активность фагоцитирующих клеток крови, а также особенности цитокинового профиля. Однако получено мало сведений о биохимических показателях периферической крови. Проведенные исследования показали, что при индуцированной иммуносупрессии в результате изменения активности мононуклеарных клеток происходит увеличение содержания общего белка в сыворотке периферической крови.

Ключевые слова: индуцированная иммуносупрессия, лейкоциты, общий белок, альбумин

В предыдущих исследованиях для изучения индуцированной иммуносупрессии разработана модель, которая позволяет создавать различные уровни угнетения иммунной системы