

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

DOI: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89539

КОВАЛЬ Г.Д.<sup>1</sup>, ЧОП'ЯК В.В.<sup>2</sup>, ЮЗЬКО О.М.<sup>1</sup><sup>1</sup> ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

## ЗАЛЕЖНІСТЬ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ В ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЕНДОМЕТРІОЗ, ВІД СТАНУ ІМУНОГЕНЕТИЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ

**Резюме. Мета роботи:** оптимізувати підходи до комплексного лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, шляхом розробки моделі прогнозування ефективності терапії на підставі аналізу динаміки змін імунних показників. **Матеріали та методи.** У статті наведено результати дослідження впливу імунних факторів на результативність лікування безпліддя з використанням стандартних підходів і допоміжних репродуктивних технологій у 65 жінок, хворих на ендометріоз, асоційований із безпліддям. **Результати.** Клінічна ефективність лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, найбільше залежить від ступеня змін експресії мРНК *T-bet*, *GATA-3*, *Foxp3*, *TLR2*, *TLR4*, рівнів *IL-2* та *IL-4*. Результативність консервативних підходів обернено пропорційна ступеню змін експресії *TLR2* та *Foxp3* у тканині ендометрія та рівню *IL-2* у сироватці крові (інформативність — 2,66; 1,81; 1,33 відповідно), а результативність використання допоміжних репродуктивних технологій обернено пропорційна ступеню змін експресії *T-bet/GATA-3*, *GATA-3* у тканині ендометрія та рівню *IL-4* у сироватці крові (інформативність — 2,23; 2,12; 1,26 відповідно). Дані результати дають змогу персоніфікувати підходи та підвищити ефективність лікування безпліддя у хворих на ендометріоз. **Висновки.** Для оптимізації лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, доцільно застосовувати розроблену модель прогнозування результатів лікування з урахуванням впливу імунних чинників. У жінок із сумою більше ніж 5,56 бала за результатами прогнозування оптимальним є консервативне лікування безпліддя, а жінок із сумою менше ніж 5,56 бала слід направляти на лікування з використанням допоміжних репродуктивних технологій.

**Ключові слова:** ендометріоз; безпліддя; транскрипційні фактори *T*-клітин; тол-подібні рецептори; цитокіни

### Вступ

Лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, полягає у використанні ендокірургічних методів із наступним консервативним веденням або застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Методи ДРТ включають: інсемінацію спермою чоловіка, екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда (Intra Cytoplasmic Sperm Injection — ICSI), донорство ооцитів. Вибір тактики та конкретних підходів до лікування базується на результатах комплексного клініко-лабораторного дослідження. Однак результативність лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, залишається на рівні до 30 % [1, 2]. Це певною мірою залежить від правильності

вибору методу лікування безпліддя (стандартного чи застосування ДРТ) у конкретної жінки. Критерії вибору/прогнозування найбільш оптимального підходу на сьогодні обмежені. Це часто призводить до тривалого неефективного консервативного лікування, що тягне за собою необґрунтовані витрати коштів і втрату часу, і, з іншого боку — до застосування ДРТ у тих ситуаціях, коли можна досягнути результату стандартним підходом. Мабуть, досягнення вищої результативності лікування безпліддя у хворих на ендометріоз можливе шляхом вибору правильної, оптимальної лікувальної тактики. На наш погляд, на кінцевий результат того чи іншого виду лікування безпліддя у хворих на ендометріоз впливають імуногенетичні та імунологічні

фактори патогенезу захворювання, що необхідно враховувати при прогнозуванні підсумків різних підходів до лікування.

**Мета роботи:** оптимізувати підходи до комплексного лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, шляхом розробки моделі прогнозування ефективності терапії на підставі аналізу динаміки змін імунних показників.

## Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 65 жінок, хворих на ендометріоз, асоційований із безпліддям. Жінок розподілили на групи залежно від виду проведеного лікування безпліддя та його результатів: у 1-шу групу увійшли 29 жінок після стандартного консервативного лікування, 2-гу групу становили 36 жінок, які отримували лікування з використанням ДРТ. Відповідно 1-шу групу було поділено на 2 підгрупи: жінки, які в результаті лікування завагітніли ( $n = 12$ ), та жінки, в яких вагітність не настала ( $n = 17$ ). Аналогічно поділяли й 2-гу досліджувану групу: жінки, які після використання ДРТ завагітніли ( $n = 16$ ), та жінки, в яких вагітність не настала ( $n = 20$ ).

Консервативне лікування безпліддя в жінок досліджуваної групи включало застосування гормональних препаратів (прогестагени (норколут, агоністи та аналоги гонадотропін-релізінг гормонів)) згідно з показаннями та інструкціями виробника. Технології ДРТ, що використовувалися для лікування пацієнок досліджуваної групи, включали ЕКЗ із наступним трансфером ембріонів у порожнину матки та ICSI. Перед проведенням процедури ЕКЗ (ICSI) усі пацієнтки отримували терапію, направлену на стимуляцію овуляції, з використанням препаратів фолікулостимулюючого гормону згідно з відповідними протоколами.

За позитивний результат лікування безпліддя приймали настання та успішне виношування вагітності, негативним результатом вважалось ненастання вагітності або вагітність, що завершилася невдачею (невиношування).

Для прогнозування результативності лікування безпліддя залежно від імунологічних показників вивчено інформативність комплексу імунних ознак, одержаних на попередніх етапах дослідження. Аналізувались

такі показники: експресія транскрипційного фактора Т-клітин сімейства T-box — T-box expressed in T-cells (T-bet), експресія транскрипційного фактора активації Т-лімфоцитів — Trans-acting T-cell-specific transcription factor 3 (GATA-3), експресія транскрипційного фактора регуляторних Т-лімфоцитів — Forkhead box P3 (Foxp3), співвідношення T-bet/GATA-3, експресія тол-подібних рецепторів 2 та 4 — Toll-like receptor (TLR2 та TLR4) у тканині ендометрія, рівні TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 у сироватці крові, рівні TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-18 у перитонеальній рідині [3–5]. Діапазони коливань значень усіх показників залежно від ступеня відхилення від контролю поділено на 3 інтервали: 1-й — незначні відхилення, 2-й — середні відхилення, 3-й — значні відхилення.

Застосовано алгоритм, оснований на критерії Стьюдента в модифікації Н.М. Амосова зі співавт. (1975), який полягає в порівнянні частоти деякого результату у хворих при наявності досліджуваної ознаки ( $P_1$ ) із середньою частотою цього ж результату у всіх хворих, обстежених для визначення даного показника ( $P_0$ ) [6].

Протокол дослідження відповідав вимогам до біомедичних досліджень і затверджувався комітетом із біоетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», а також локальним етичним комітетом Центру лікування безпліддя, в якому проходили лікування пацієнтки відповідно до затвердженого протоколу. Дослідження здійснювалося з інформованої згоди жінок і в умовах конфіденційності.

## Результати

Серед усіх досліджуваних показників для прогнозування результативності консервативного лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, виділено найбільш інформативні сім імунних ознак (табл. 1).

Шанс жінки завагітніти після стандартної терапії оцінювали на підставі суми набраних балів. Установлено чітку 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 бала — 30 %; від 3,75 до 5,55 — 50 %; від 5,56 до 6,69 — 70 %; від 6,70 до 8,14 — 90 %; більше 8,15 бала — понад 90 % (табл. 2).

**Таблиця 1. Значимість імунологічних показників для прогнозування результату консервативного лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз**

Коефіцієнт ознаки	Показник	Значення показника (інтервал)**	Інформативність (значимість)
$x_1$	TLR2	0,89–2,26* (1)	2,66
$x_2$	Foxp3	0,54–1,13* (1)	1,81
$x_3$	IL-2 (сироватка крові)	0,6–3,4 пг/мл (1)	1,33
$x_4$	TLR4	1,01–1,98* (1)	1,2
$x_5$	INF- $\gamma$ (перитонеальна рідина)	51,5–73,5 пг/мл (3)	1,14
$x_6$	GATA-3	0,67–1,67* (1)	1,09
$x_7$	T-bet/GATA-3	1,64–5,15* (1)	1,02

**Примітки:** тут і в табл. 4: \* — відносна нормалізована кількість, \*\* — значення поділялись на інтервали за принципом відхилення від контролю: 1-й — незначні відхилення, 2-й — середні відхилення, 3-й — виражені відхилення.

**Таблиця 2. Значимість показників для прогнозування результату консервативного лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз**

Сума балів, що набрані в результаті обстеження	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 досліджень, відносно висока точність правильних прогнозів щодо ймовірності настання вагітності (більше 70 %, бал розподілу дорівнює 5,56) свідчить про можливість застосування в лікувальному процесі розробленої моделі прогнозування результатів консервативного лікування (табл. 3).

Чутливість і специфічність моделі розрахунків імунних показників для прогнозування результатів консервативного лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, становлять 92 і 100 % відповідно.

Аналогічно виділені найбільш інформативні вісім імунних ознак для прогнозування результативності ЕКЗ у жінок, хворих на ендометріоз (табл. 4).

Після підрахунку суми балів встановлено чітку залежність між величиною суми балів й результативністю ЕКЗ (ймовірності настання вагітності). Так, при сумі балів до 1,25 імовірність настання вагітності становила близько 0 %; від 1,26 до 2,35 бала — 30 %; від 2,36 до 3,15 — 50 %; від 3,16 до 4,35 — 70 %; від 4,36 до 6,49 — 90 %; більше 6,50 бала — понад 90 % (табл. 5).

**Таблиця 3. Інформативність методики розрахунку імунологічних показників для прогнозування результату консервативного лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз**

Результати прогнозування	Істинне значення		Усього
	Вагітність настала	Вагітність не настала	
Прогнозування наявності вагітності	11	0	11
Прогнозування відсутності вагітності	1	17	18
Усього	12	17	29

**Таблиця 4. Значимість імунологічних показників для прогнозування результату ЕКЗ у жінок, хворих на ендометріоз**

Коефіцієнт ознаки	Показник	Значення показника (інтервал)**	Інформативність (значимість)
x <sub>1</sub>	T-bet/GATA-3	1,64–5,15* (1)	2,23
x <sub>2</sub>	IL-4 (сироватка крові)	1,94–2,51 (2)	2,12
x <sub>3</sub>	GATA-3	1,68–2,22* (2)	1,26
x <sub>4</sub>	TLR2	1,12–8,43* (1)	1,26
x <sub>5</sub>	TLR4	1,01–1,98* (1)	1,25
x <sub>6</sub>	TNF-α (сироватка крові)	1,9–5,6 (1)	1,11
x <sub>7</sub>	IL-10 (сироватка крові)	81–132 (1)	1,1
x <sub>8</sub>	Foxp3	0,54–1,12* (1)	1,04

**Таблиця 5. Значимість показників для прогнозування результату екстракорпорального запліднення в жінок, хворих на ендометріоз**

Сума балів, що набрані в результаті обстеження	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

Подібно до прогнозування результативності консервативного лікування безпліддя, висока точність правильних прогнозів щодо ймовірності настання вагітності після ЕКЗ (більше 70 %, бал розподілу дорівнює 3,16) свідчить про можливість застосування в лікувальному процесі розробленої моделі прогнозування результативності ЕКЗ у жінок, хворих на ендометріоз (табл. 6).

Чутливість та специфічність моделі розрахунків імунних показників для прогнозування результатів ЕКЗ у жінок, хворих на ендометріоз, становлять 100 %.

## Обговорення

Узагальнюючи результати досліджень, можна стверджувати, що імунний статус, відображений у лабораторних (математичних) показниках, впливає на результати лікування безпліддя. Зокрема, слід відмітити, що результативність консервативного лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, асоціювалась із 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 внесок зазначених показників у розвиток безпліддя при ендометріозі. Найбільш значимо на результати лікування впливав показник експресії TLR2 при меншій інформативності TLR4. Ефективність лікування безпліддя характеризувалася позитивним зв'язком у групах із самостійною вагітністю та вагітністю за допомогою ЕКЗ та обернено пропорційним із рівнем експресії TLR2 (асоціювалась із невисокими діапазонами значень). Певною мірою це відображає не лише математичні зв'язки в розробленій прогностичній моделі, але й внесок даних факторів у розвиток безпліддя. До того ж важливо відмітити, що останнім часом до ролі TLR2 і TLR4 у проблемах безпліддя прикута пильна увага. Зокрема, рядом досліджень показано, що репродуктивні втрати асоціюються з підвищенням рівнів експресії TLR2 і TLR4, що пов'язано з наявністю інфекційних патернів даних рецепторів [7, 8]. Наступним за інформативністю встановлено рівень експресії Foxp3. У цьому разі успіх настання вагітності асоціюється з підвищенням експресії показника, тобто наближенням його до норми, що узгоджується з даними літератури, які свідчать про важливу роль регуляторних клітин у репродуктивному процесі [9]. Суттєвий вплив на результат консервативного лікування безпліддя також демонструють рівні IL-2 та INF- $\gamma$ , що, імовірно, зумовлено значенням прозапальних цитокінів у патогенезі безпліддя на тлі ендометріозу [10].

Суттєву значущість з точки зору впливу на результати лікування демонструє показник експресії транскрипційного фактора диференціації Th2 — GATA-3.

Подібно до TLR2, TLR4 та Foxp3, у розробленій моделі успішне консервативне лікування поєднується з невисокими відхиленнями GATA-3. Мабуть, підвищена активація даного транскрипційного фактора спричиняє каскад порушень, що впливають на фізіологічні процеси запліднення. Також значимий внесок у результат консервативного лікування безпліддя в жінок з ендометріозом робить показник T-bet/GATA-3. У даному дослідженні високозначущі залежності отримано для діапазонів високих значень T-bet/GATA-3. Відповідно, низькі значення Tbet/GATA-3 є предикторами поганої відповіді на стандартну терапію, тобто пацієнткам рекомендовано запліднення за допомогою ДРТ. Дані результати можна пояснити тим, що в жінок, хворих на ендометріоз, спостерігається збільшення експресії та T-bet і GATA-3, але переважно GATA-3, що змінює нормальне співвідношення між двома транскрипційними програмами [11, 12]. 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 в розвитку ендометріозу, а й спричиненого ним безпліддя. У той же час у жінок з успішною вагітністю після ЕКЗ розроблена модель продемонструвала більший спектр асоційованих ознак. Зокрема, високу інформативність мали IL-4, TNF- $\alpha$ , IL-10. Слід відмітити, що так само, як і в разі прогнозування позитивного результату після консервативної терапії, рівні інформативних показників знаходились у 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». Мабуть, при незначних відхиленнях ступінь впливу даного цитокіну ще не набуває достатньої сили. Для протизапальних цитокінів у даному дослідженні важливими для позитивного результату ЕКЗ були значення IL-10, що відповідали незначному збільшенню цього показника, порівняно з контролем. Відповідно, виражені зростання IL-10 асоціюються з невдачами ДРТ: існує ряд досліджень, які вказують на те, що в перитонеальній рідині хворих на ендометріоз відмічається підвищена активність протизапальних цитокінів, таких як IL-4 та IL-10, що може сприяти порушенню імунної регуляції репродуктивних процесів [10, 12]. Також отримані результати впливу імунних чинників на результати ЕКЗ узгоджуються з результатами інших досліджень, зокрема відома негативна роль імунних акцентуацій у невдачах імплантації після ембріотрансферів у програмах ЕКЗ [13].

**Таблиця 6. Визначення чутливості та специфічності методики прогнозування ефективності екстракорпорального запліднення в жінок, хворих на ендометріоз**

Результати прогнозування	Істинне значення		Усього
	Вагітність настала	Вагітність не настала	
Прогнозування наявності вагітності	16	0	16
Прогнозування відсутності вагітності	0	20	20
Усього	16	20	36

Таким чином, результати лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, змістовно корелюють з імунопатогенезом захворювання та свідчать про обернену залежність між їх ефективністю та ступенем вираження (інтервалом значень) імунних показників. Мабуть, використання ДРТ долає ряд імунних перепон, що сприяє кращій результативності лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, порівняно зі стандартними підходами.

## Висновки

1. Клінічна ефективність лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, найбільше залежить від ступеня змін експресії мРНК T-bet, GATA-3, Foxp3, TLR2, TLR4, рівнів IL-2 та IL-4. Зокрема, результативність консервативних підходів обернено пропорційна ступеню змін експресії TLR2 та Foxp3 у тканині ендометрія та рівню IL-2 у сироватці крові (інформативність — 2,66; 1,81; 1,33 відповідно), а результативність використання допоміжних репродуктивних технологій обернено пропорційна ступеню змін експресії T-bet/GATA-3, GATA-3 у тканині ендометрія та рівню IL-4 у сироватці крові (інформативність — 2,23; 2,12; 1,26 відповідно). Дані результати дають змогу персоналізувати підходи та підвищити ефективність лікування безпліддя у хворих на ендометріоз.

2. Для оптимізації лікування безпліддя в жінок, хворих на ендометріоз, доцільно застосовувати розроблену модель прогнозування результатів лікування з урахуванням впливу імунних чинників. Для жінок із сумою більше ніж 5,56 бала за результатами прогнозування оптимальним є консервативне лікування безпліддя, а жінок із сумою менше ніж 5,56 бала слід направляти на лікування з використанням допоміжних репродуктивних технологій.

## Список літератури

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. mRNATLR2 and TLR4 expression in the endometrium tissue in women with endometriosis associated with infertility / H. Koval, V. Chopiak, A. Kamyshnyi // *Georgian medical News*. — 2015. — № 7-8. — P. 7-12.

5. Коваль Г.Д. Експресія транскрипційних факторів регуляції диференціювання T-хелперів T-bet та GATA-3 в тканині ендометрію у жінок з ендометріозом, асоційованим з безпліддям / Г.Д. Коваль // *Медицина сьогодні і завтра*. — 2015. — № 2. — С. 124-129.

6. Фактори ризику протезування мітрального клапану / Амосов Н.М., Сидаренко Л.Н., Минцер О.П. [та ін.] // *Грудна хірургія*. — 1975. — № 3. — С. 9-16.

7. 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, № 8. — P. 1281-1292.

8. 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.

9. 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. — Vol. 25. — P. 900-907.

10. 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.

11. 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.

12. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? / G. Chaouat // *Semin. Immunopathol.* — 2007. — Vol. 29. — P. 95-113.

13. Множественные иммунные акцентуации при неудачах имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения и эффективность применения внутривенного иммуноглобулина / В.П. Чернышов, И.А. Судомы, Б.В. Донской [и др.] // *Журнал НАМН Украины*. — 2013. — Т. 19, № 2. — С. 212-218.

Отримано 25.11.2016 ■

Коваль Г.Д.<sup>1</sup>, Чопяк В.В.<sup>2</sup>, Юзько А.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці, Україна

<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, г. Львів, Україна

## ЗАВИСИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ, ОТ СОСТОЯНИЯ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ

**Резюме. Цель исследования:** оптимизировать подходы к комплексному лечению бесплодия у женщин, больных эндометриозом, путем разработки модели прогнозирования эффективности терапии на основании анализа динамики измене-

ний иммунных показателей. **Материалы и методы.** В статье приведены результаты исследования влияния иммунных факторов на результативность лечения бесплодия с использованием стандартных подходов и вспомогательных репро-

дуктивных технологий у 65 женщин, больных эндометриозом, ассоциированным с бесплодием. **Результаты.** Клиническая эффективность лечения бесплодия у женщин, больных эндометриозом, больше всего зависит от степени изменений экспрессии мРНК T-bet, GATA-3, Foxp3, TLR2, TLR4, уровней IL-2 и IL-4. Результативность консервативных подходов обратно пропорциональна степени изменений экспрессии TLR2 и Foxp3 в ткани эндометрия и уровня IL-2 в сыворотке крови (информативность — 2,66; 1,81; 1,33 соответственно), а результативность использования вспомогательных репродуктивных технологий обратно пропорциональна степени изменений экспрессии T-bet/GATA-3, GATA-3 в ткани эндометрия и уровня IL-4 в сыворотке крови (информатив-

ность — 2,23; 2,12; 1,26 соответственно). Данные результаты дают возможность персонализировать подходы и повысить эффективность лечения бесплодия у больных эндометриозом. **Выводы.** Для оптимизации лечения бесплодия у женщин, больных эндометриозом, целесообразно применять разработанную модель прогнозирования результатов лечения с учетом влияния иммунных факторов. У женщин с суммой больше чем 5,56 балла по результатам прогнозирования оптимальным является консервативное лечение бесплодия, а женщин с суммой менее чем 5,56 балла следует направлять на лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. **Ключевые слова:** эндометриоз; бесплодие; транскрипционные факторы T-клеток; толл-подобные рецепторы; цитокины

H.D. Koval, V.V. Chopryak<sup>2</sup>, O.M. Yuzko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup> Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine

### DEPENDENCE OF THE EFFECTIVENESS OF INFERTILITY TREATMENT IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS ON THE STATE OF IMMUNOGENETIC REGULATION

**Abstract.** Aim of the study: to optimize the approaches to comprehensive treatment of infertility in women with endometriosis by development of model for predicting the efficiency of therapy on the basis of analysis of dynamics of immune indexes changes.

**Materials and methods.** The article presents the results of studying the impact of immune factors on the effectiveness of infertility treatment using standard approaches and assisted reproductive technologies in 65 women with endometriosis associated with infertility. **Results.** The clinical efficiency of the treatment in women with infertility and endometriosis mostly depends on the degree of changes in the expression of messenger ribonucleic acid (mRNA) of T-box-expressed-in-T-cells (T-bet), trans-acting T-cell-specific transcription factor 3 (GATA-3), forkhead box P3 (Foxp3), Toll-like receptors (TLR) 2, TLR4, levels of interleukin (IL) 2 and IL-4. Effectiveness of conservative approaches is inversely proportional to the degree of changes in the expression of TLR2 and Foxp3 in the endometrial tissue and level of IL-2 in the blood serum

(informativeness — 2.66, 1.81, 1.33, respectively), and effectiveness of the use of assisted reproductive technologies — inversely proportional to the degree of changes in the expression of T-bet/ of GATA-3, GATA-3 in the endometrial tissue and level of IL-4 in the blood serum (informativeness — 2.23, 2.12, 1.26, respectively). These results give an opportunity to personify the approaches and to increase the efficiency of treatment for infertility in patients with endometriosis. **Conclusions.** In order to optimize the treatment of infertility in women with endometriosis, it is expedient to apply the developed model for predicting treatment outcomes taking into account the influence of immune factors. In women with a sum of more than 5.56 points, according to the results of prognostication, conservative treatment of infertility is optimal, and women with a sum less than 5.56 points should be sent for treatment with the use of assisted reproductive technologies.

**Keywords:** endometriosis; infertility; transcription factors of T cells; Toll-like receptors; cytokines