

## THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF IMPLANTATION DISORDERS IN WOMEN WITH INFERTILITY ASSOCIATED WITH ENDOMETRIAL DYSFUNCTION

Jalolova G.S.  
Shukurov F.I.  
Jo'raeva A.J.  
Yuldasheva M.A.  
Abdiyeva M.O.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14551953>

### ABSTRACT

**Background.** Infertility remains one of the most complex issues in modern medicine, affecting about 15% of reproductive-aged couples. Implantation disorders associated with endometrial dysfunction are among the primary causes of infertility. Studying the role of cytokines as key regulators of inflammatory and angiogenic processes in the endometrium is crucial for developing new diagnostic and therapeutic approaches.

**Objective.** To study the role of cytokines in the pathogenesis of implantation disorders in women with infertility associated with endometrial dysfunction, identify key cytokine markers and their impact on endometrial receptivity, and develop new diagnostic and therapeutic approaches.

**Materials and Methods.** The study included 110 women divided into three groups: Group I – 40 women aged 20–30 years diagnosed with infertility; Group II – 40 women aged 31–40 years with the same diagnosis; Control group – 30 healthy women aged 20–40 years with confirmed fertility. Levels of reproductive hormones (E2, P4, AMH, FSH, LH) and cytokines (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) were assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Transvaginal ultrasonography (TVUS) was performed to analyze endometrial thickness, echogenicity, and vascularization. Data were analyzed using statistical methods, including the Student's t-test, Mann-Whitney U test, correlation, and regression analysis.

**Results.** Significant changes in hormonal and cytokine profiles were identified in infertile women, particularly in the late reproductive age group. Progesterone and anti-Müllerian hormone levels were significantly reduced,

### ARTICLE INFO

Received: 19<sup>th</sup> December 2024

Accepted: 23<sup>th</sup> December 2024

Online: 24<sup>th</sup> December 2024

### KEYWORDS

Infertility, cytokines, implantation, endometrial dysfunction, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, endometrial receptivity.



while levels of pro-inflammatory cytokines ( $IL-6$ ,  $TNF-\alpha$ ) were elevated, and the anti-inflammatory cytokine  $IL-10$  was decreased ( $p < 0.01$ ). Endometrial thickness and vascularization were also lower in infertile women ( $p < 0.001$ ). Correlation analysis revealed a negative relationship between  $IL-6$  and endometrial thickness ( $r = -0.45$ ,  $p < 0.001$ ) and a positive relationship between  $IL-10$  and endometrial thickness ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.001$ ). Regression analysis confirmed  $IL-6$  and  $TNF-\alpha$  as independent predictors of endometrial impairment.

**Conclusion.** Cytokine imbalance (elevated  $IL-6$  and  $TNF-\alpha$ , reduced  $IL-10$ ) plays a key role in the pathogenesis of implantation disorders in infertile women. Cytokine profiling is a promising diagnostic biomarker and a foundation for developing personalized therapeutic approaches.

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ, СВЯЗАННЫХ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Жалолова Г.С., Шукуров Ф.И.  
Жўраева А.Ж., Юлдашева М.А.  
Абдиева М.О.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.14551953>

### ARTICLE INFO

Received: 19<sup>th</sup> December 2024  
Accepted: 23<sup>th</sup> December 2024  
Online: 24<sup>th</sup> December 2024

### KEYWORDS

Бесплодие, цитокины, имплантация, дисфункция эндометрия,  $IL-6$ ,  $TNF-\alpha$ ,  $IL-10$ , рецептивность эндометрия.

### ABSTRACT

**Актуальность.** Бесплодие остается одной из наиболее сложных проблем современной медицины, затрагивающей около 15% пар репродуктивного возраста. Нарушения имплантации эмбриона, ассоциированные с дисфункцией эндометрия, занимают центральное место среди причин бесплодия. Изучение роли цитокинов как ключевых регуляторов воспалительных и ангиогенных процессов в эндометрии имеет важное значение для разработки новых диагностических и терапевтических подходов.

**Цель.** Изучить роль цитокинов в патогенезе нарушений имплантации у женщин с бесплодием, связанным с дисфункцией эндометрия, выявить ключевые цитокиновые маркеры и их влияние на рецептивность эндометрия, а также разработать новые диагностические и терапевтические подходы.

**Материалы и методы.** В исследование включено



110 женщин, распределённых на три группы: группа I – 40 женщин 20–30 лет с диагнозом бесплодия, группа II – 40 женщин 31–40 лет с аналогичным диагнозом, контрольная группа – 30 здоровых женщин 20–40 лет с подтверждённой fertильностью. У всех участниц проводилась оценка уровней репродуктивных гормонов ( $E_2$ ,  $P_4$ , АМГ, ФСГ, ЛГ) и цитокинов ( $IL-6$ ,  $IL-10$ ,  $TNF-\alpha$ ,  $IFN-\gamma$ ) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Также проводились трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) для анализа толщины, эхогенности и васкуляризации эндометрия. Данные анализировались с использованием статистических методов, включая  $t$ -тест Стьюдента, критерий Манна-Уитни, корреляционный и регрессионный анализ.

**Результаты.** У женщин с бесплодием, особенно в группе позднего репродуктивного возраста, выявлены значимые изменения гормонального и цитокинового профиля. Уровень прогестерона и антимюллерова гормона был значительно снижен, тогда как уровни прозапальных цитокинов ( $IL-6$ ,  $TNF-\alpha$ ) были повышенны, а уровни противовоспалительного цитокина  $IL-10$  снижены ( $p < 0,01$ ). Толщина эндометрия и степень его васкуляризации также были ниже у женщин с бесплодием ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между  $IL-6$  и толщиной эндометрия ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,001$ ) и положительную связь между  $IL-10$  и толщиной эндометрия ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ). Многофакторный регрессионный анализ подтвердил, что  $IL-6$  и  $TNF-\alpha$  являются независимыми предикторами ухудшения состояния эндометрия.

**Заключение.** Дисбаланс цитокинов (повышенные уровни  $IL-6$  и  $TNF-\alpha$ , сниженный уровень  $IL-10$ ) играет ключевую роль в патогенезе нарушений имплантации у женщин с бесплодием. Цитокиновый профиль является перспективным диагностическим маркером и основой для разработки персонализированных терапевтических подходов.



## ENDOMETRIY DISFUNKSIYASI BILAN BOG'LIQ BEPUSHT AYOLLARDA IMPLANTATSIYA BUZILISHLARI PATOGENEZIDAGIDA SITOKINLARNING O'RNI

Jalolova G.S., Shukurov F.I.,  
Jo'raeva A.J., Yuldasheva M.A.,  
Abdieva M.O.

Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14551953>

### ARTICLE INFO

Received: 19<sup>th</sup> December 2024

Accepted: 23<sup>th</sup> December 2024

Online: 24<sup>th</sup> December 2024

### KEYWORDS

Bepushtlik, sitokinlar, implantatsiya, endometriya disfunktsiyasi, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, endometriya reseptivligi.

### ABSTRACT

**Dolzarbliyi.** Bepushtlik zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb muammolaridan biri bo'lib, reproduktiv yoshdag'i juftliklarning taxminan 15 foizini qamrab oladi. Endometriy disfunktsiyasi bilan bog'liq bo'lgan embrionning implantatsiya jarayoni buzilishi bepushtlik sabablarining asosiy omillaridan biridir. Endometriyda yallig'lanish va angiogen jarayonlarni boshqaruvchi asosiy omillar sifatida sitokinlarning rolini o'rganish yangi diagnostika va davolash usullarini ishlab chiqishda muhim ahamiyat kash etadi.

**Maqsad.** Endometriy disfunktsiyasi bilan bog'liq bo'lgan bepusht ayollarda implantatsiya buzilishlari patogenezida sitokinlarning rolini o'rganish, asosiy sitokin markerlarini aniqlash va ularning endometriya reseptivligiga ta'sirini aniqlash, shuningdek, yangi diagnostika va terapeutik yondashuvlarni ishlab chiqish.

**Materiallar va usullar.** Tadqiqotda 110 nafar ayol ishtiroy etdi va ular uch guruhga bo'lindi:I guruh - 20-30 yoshdag'i, bepushtlik tashxisi qo'yilgan 40 nafar ayol;II guruh - 31-40 yoshdag'i, xuddi shu tashxis bilan 40 nafar ayol;Nazorat guruh - 20-40 yoshdag'i, tasdiqlangan fertillikka ega 30 nafar sog'lom ayol. Ishtiroychilarining reproduktiv gormonlari (E2, P4, AMH, FSH, LH) va sitokinlari (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) darajasi immunoferment analiz (IFA) usuli bilan baholandi. Shuningdek, endometriyaning qalinligi, echogenligi va vaskulyarizatsiyasini tahlil qilish uchun transvaginal ultratovush tadqiqoti (UTT) o'tkazildi. Ma'lumotlar statistik usullar, jumladan, t-Student testi, Mann-Uitni mezoni, korrelyatsion va regressiya tahlili yordamida tahlil qilindi.

**Natijalar.** Bepusht ayollarda, ayniqsa kech reproduktiv yoshdag'i guruhda, gormonal va sitokin profillarida sezilarli o'zgarishlar aniqlandi. Progesteron va anti-



*Müller gormoni darajalari sezilarli darajada pasaygan bo'lsa, IL-6 va TNF- $\alpha$  kabi yallig'lanish sitokinlari darajalari oshgan, IL-10 darajasi esa pasaygan ( $p < 0,01$ ). Endometriyaning qalinligi va vaskulyarizatsiyasi bepusht ayollarda pastroq bo'lgan ( $p < 0,001$ ). Korrelyatsion tahvil IL-6 va endometriya qalinligi o'rtasida salbiy bog'liqlikni ( $r = -0,45, p < 0,001$ ), IL-10 va endometriya qalinligi o'rtasida esa ijobjiy bog'liqlikni ( $r = 0,50, p < 0,001$ ) ko'rsatdi. Regressiya tahlili IL-6 va TNF- $\alpha$  endometriya holatining yomonlashuviga mustaqil prediktorlar ekanligini tasdiqladi.*

**Xulosa.** Sitokinlarning disbalansi (IL-6 va TNF- $\alpha$  darajasining oshishi, IL-10 darajasining pasayishi) bepusht ayollarda implantatsiya buzilishlari patogenezida muhim rol o'yinaydi. Sitokin profili diagnostika uchun istiqbolli biomarker bo'lib, individual terapeutik yondashuvlarni ishlab chiqish uchun asos bo'lib xizmat qiladi.

## **Введение**

Бесплодие остается одной из наиболее сложных и значимых медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность бесплодия составляет около 15% среди пар репродуктивного возраста [1,4,10]. Среди множества факторов, влияющих на способность к зачатию, особое внимание привлекают нарушения имплантации эмбриона, которые являются ключевым этапом в процессе наступления беременности. Эти нарушения часто ассоциируются с дисфункцией эндометрия — сложного органа, обеспечивающего успешную имплантацию и развитие плода [3,6, 14].

Эндометрий является активным участником процессов репродукции, где ключевую роль играют цитокины — биологически активные молекулы, регулирующие межклеточные взаимодействия, воспаление и ангиогенез [12, 13, 15]. Исследования показывают, что дисбаланс цитокиновой активности может приводить к нарушению рецептивности эндометрия, что, в свою очередь, вызывает трудности с имплантацией эмбриона и становится одной из причин бесплодия [2, 5, 8]. Особое внимание уделяется прозапальным цитокинам, таким как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), а также антиспалительным цитокинам, включая интерлейкин-10 (IL-10), которые регулируют баланс воспалительных процессов в эндометрии [9, 13, 5].

Несмотря на значительный прогресс в изучении роли цитокинов в репродуктивной системе, их вклад в патогенез нарушений имплантации у женщин с бесплодием, связанным с дисфункцией эндометрия, остается недостаточно изученным. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что не только уровни отдельных цитокинов, но и их взаимодействие в рамках сложной иммунной сети могут играть критическую роль в патогенезе [11, 13, 14]. Это подчеркивает необходимость более



глубокого анализа цитокинового профиля, что может внести вклад в разработку персонализированных подходов к лечению бесплодия.

**Цель исследования** изучить роль цитокинов в патогенезе нарушений имплантации у женщин с бесплодием, связанным с дисфункцией эндометрия, с целью выявления ключевых цитокиновых маркеров, определения их влияния на рецептивность эндометрия и разработки новых диагностических и терапевтических подходов к лечению бесплодия.

### **Материалы и методы**

В исследование было включено 110 женщин, разделённых на три группы в зависимости от возраста и клинического состояния. Группа I (пациенты раннего репродуктивного возраста): 40 женщин в возрасте от 20 до 30 лет с диагнозом бесплодия. У всех участниц было подтверждено бесплодие длительностью не менее одного года при отсутствии контрацепции. Также были исключены трубный фактор и выраженные эндокринные нарушения. Группа II (пациенты позднего репродуктивного возраста): 40 женщин в возрасте от 31 до 40 лет с аналогичным диагнозом бесплодия. Включение этой группы обусловлено возрастющим влиянием возрастного фактора на процессы имплантации и функциональное состояние эндометрия.

Группа III (контрольная группа): 30 здоровых женщин репродуктивного возраста (20–40 лет) с подтверждённой fertильностью. Участницы контрольной группы ранее имели успешные беременности, не имели анамнестических данных о бесплодии и нарушениях менструального цикла.

Все участницы соответствовали следующим критериям включения: возраст от 20 до 40 лет, отсутствие острых воспалительных заболеваний органов малого таза в течение последних шести месяцев, подтверждённая нормальная овуляция, оцененная с помощью ультразвукового исследования (наличие доминантного фолликула) и уровня прогестерона во второй фазе менструального цикла.

Критерий исключения: наличие трубного фактора бесплодия, подтверждённого данными гистеросальпингографии, тяжёлые эндокринные патологии, такие как гипотиреоз и синдром поликистозных яичников (СПКЯ), системные заболевания, включая сахарный диабет, аутоиммунные расстройства и коагулопатии, приём гормональных препаратов менее чем за три месяца до начала исследования.

Всем пациенткам проводились гормональные, иммунологические и инструментальные методы исследования. При гормональном исследовании измерялись уровни ключевых репродуктивных гормонов, включая эстрadiол (E2), прогестерон (P4), антимюллеров гормон (АМГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютенизирующий гормон (ЛГ), на 2–3 день менструального цикла. Иммунологическое исследование включало определение цитокинового профиля пациенток: уровни основных цитокинов (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) из сыворотки крови, взятой на 5–7 день менструального цикла. Инструментальное исследование проводилось с использованием трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) для оценки толщины эндометрия, его эхогенности и степени васкуляризации. Данные анализировались с использованием программного обеспечения SPSS. Для сравнения



показателей между группами применялись t-тест Стьюдента для нормально распределённых данных и критерий Манна-Уитни для ненормально распределённых данных. Корреляционный анализ использовался для выявления взаимосвязей между уровнями цитокинов и характеристиками эндометрия. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средний возраст участников составил  $25,8 \pm 3,2$  лет в группе I,  $35,4 \pm 3,5$  лет в группе II и  $28,7 \pm 4,1$  лет в контрольной группе. Распределение по возрастным категориям между группами не показало статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Анализ гормональных параметров выявил значимые различия между исследуемыми группами. Уровень эстрадиола (E2) в группе I был значительно выше, чем в

группе II ( $p < 0,01$ ) и контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Уровень прогестерона (P4) в группах I и II был значительно снижен по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно). Уровни антимюллерова гормона (АМГ) в группе II были существенно ниже, чем в группе I и контрольной группе ( $p < 0,01$ ). Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лутеинизирующий гормон (ЛГ) также показали повышение в Группе II по сравнению с группой I и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.**

**Гормональные показатели в исследуемых группах,  $M \pm m$**

Показатель	Группа I (n=40)	Группа II (n=40)	Контрольная группа (n=30)	P
E2 (пг/мл)	$150,2 \pm 20,4$	$130,1 \pm 18,2$	$140,2 \pm 15,2$	0,032
P4 (нг/мл)	$8,5 \pm 1,2$	$7,2 \pm 1,0$	$10,0 \pm 1,5$	<0,001
АМГ (нг/мл)	$3,5 \pm 0,8$	$2,0 \pm 0,5$	$4,0 \pm 1,0$	<0,001
ФСГ (МЕ/л)	$5,0 \pm 0,7$	$6,5 \pm 0,9$	$4,8 \pm 0,6$	0,015
ЛГ (МЕ/л)	$4,5 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,5$	0,021

Уровни воспалительных цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  были значительно повышены в группах I и II по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно). Противовоспалительные цитокины IL-10 были снижены в обеих исследуемых группах по сравнению с контрольной ( $p < 0,01$ ). Уровень IFN- $\gamma$  также показал увеличение в группе II по сравнению с группой I и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.**

**Уровни цитокинов в исследуемых группах,  $M \pm m$**

Цитокин	Группа I (n=40)	Группа II (n=40)	Контрольная группа (n=30)	P
IL-6	$12,5 \pm 2,3$	$15,8 \pm 3,1$	$8,4 \pm 1,9$	<0,001**
TNF- $\alpha$	$18,2 \pm 3,0$	$20,5 \pm 2,8$	$12,1 \pm 2,0$	<0,01**
IL-10	$5,0 \pm 1,0$	$4,2 \pm 0,9$	$7,5 \pm 1,2$	<0,001**



Цитокин	Группа I (n=40)	Группа II (n=40)	Контрольная группа (n=30)	P
IFN-γ	10,3 ± 1,8	13,7 ± 2,5	9,1 ± 1,5	0,032*

Трансвагинальное ультразвуковое исследование показало, что толщина эндометрия в Группах I и II была значительно уменьшена по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ). Эхогенность эндометрия также была снижена в исследуемых группах, указывая на возможные структурные изменения. Оценка степени васкуляризации эндометрия, была ниже у женщин с бесплодием, особенно в группе II ( $p < 0,05$ ).

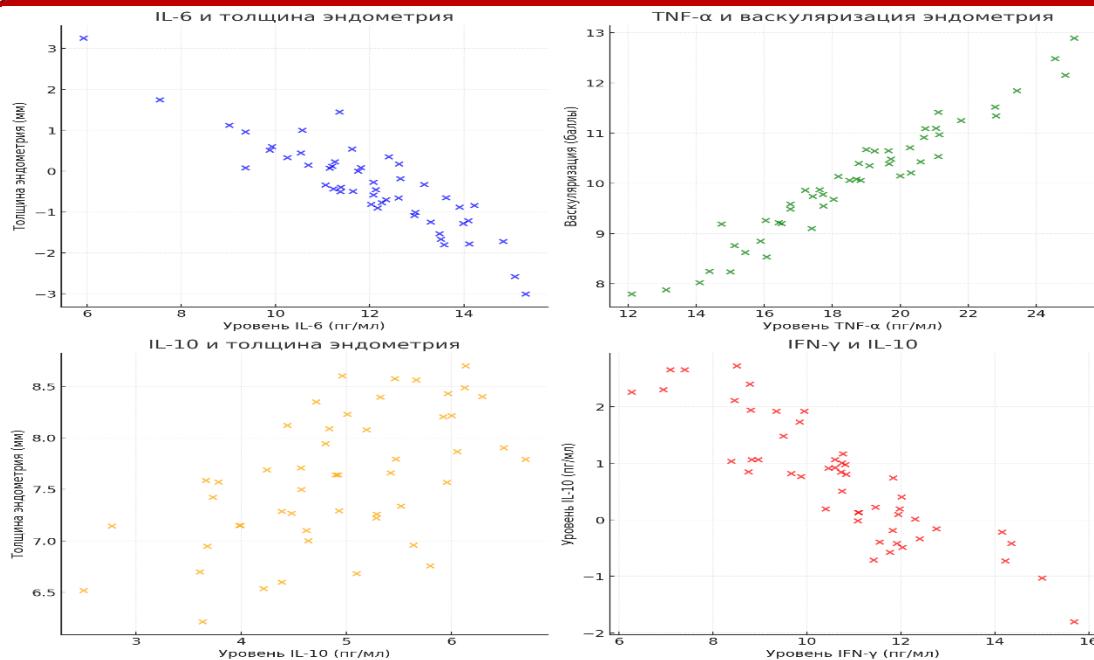
**Таблица 3.**

**Параметры эндометрия в исследуемых группах, М±т**

Параметр	Группа I (n=40)	Группа II (n=40)	Контрольная группа (n=30)	P
Толщина эндометрия (мм)	7,2 ± 1,0	6,5 ± 0,9	8,0 ± 1,2	<0,001
Эхогенность (оценка)	2,8 ± 0,5	2,5 ± 0,4	3,5 ± 0,6	<0,001
Васкуляризация (баллы)	3,5 ± 0,7	3,0 ± 0,6	4,2 ± 0,8	<0,001

Сравнение показателей между группой I и группой II показало, что женщины старшего возраста имели более выраженные гормональные нарушения и более высокий уровень прозапальных цитокинов ( $p < 0,05$ ). В сравнении с контрольной группой, обе исследуемые группы демонстрировали сниженные уровни антиспалительных цитокинов и ухудшенные параметры эндометрия ( $p < 0,01$ ).

Корреляционный анализ выявил отрицательную корреляцию между уровнями IL-6 и толщиной эндометрия ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,001$ ) и положительную корреляцию между уровнями TNF-α и степенью васкуляризации ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ). Уровни IL-10 показали положительную корреляцию с толщиной эндометрия ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ) и отрицательную с уровнями IFN-γ ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,01$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что дисбаланс цитокинов может существенно влиять на рецептивность эндометрия и процессы имплантации (рис1).



**Рис.1. Корреляционная зависимость между уровнями цитокинов и параметрами эндометрия в исследуемых группах**

Многофакторный регрессионный анализ показал, что уровень IL-6 и TNF- $\alpha$  являются независимыми предикторами толщины эндометрия ( $\beta = -0,35$ ,  $p < 0,01$  и  $\beta = -0,30$ ,  $p < 0,05$  соответственно), в то время как уровень IL-10 положительно влияет на васкуляризацию эндометрия ( $\beta = 0,40$ ,  $p < 0,01$ ). Эти результаты подтверждают значимую роль цитокинов в патогенезе нарушений имплантации у женщин с бесплодием, связанным с дисфункцией эндометрия.

Полученные результаты демонстрируют значимые различия в гормональных и иммунологических параметрах между женщинами с бесплодием, связанным с дисфункцией эндометрия, и здоровыми женщинами. Повышенные уровни воспалительных цитокинов и сниженные уровни противовоспалительных цитокинов ассоциированы с ухудшением параметров эндометрия, что может способствовать нарушениям имплантации эмбриона. Возрастной фактор усугубляет эти изменения, указывая на необходимость учета иммуно-гормонального статуса при диагностике и лечении бесплодия.

### Обсуждение

Результаты данного исследования демонстрируют важность роли цитокинов в патогенезе нарушений имплантации у женщин с бесплодием, связанным с дисфункцией эндометрия. Полученные данные подтверждают, что дисбаланс между прозапальными и противовоспалительными цитокинами оказывает значительное влияние на параметры эндометрия, включая его толщину, эхогенность и степень васкуляризации, что напрямую связано с его рецептивностью.

Результаты анализа гормональных параметров показывают, что снижение уровня прогестерона (P4) и антимюллерова гормона (АМГ) у женщин с бесплодием является характерной чертой, особенно выраженной в группе женщин позднего репродуктивного возраста (Группа II). Известно, что прогестерон играет ключевую роль в подготовке эндометрия к имплантации за счет стимуляции секреции и развития



спиральных артерий. Снижение уровня АМГ, который является маркером овариального резерва, свидетельствует о возрастных изменениях в функции яичников, что дополнительно усугубляет нарушения имплантации.

Увеличение уровней фолликулостимулирующего (ФСГ) и лuteинизирующего гормонов (ЛГ) у женщин из группы II также свидетельствует о компенсаторных механизмах, направленных на поддержание овуляторной функции. Однако эти изменения указывают на снижение овариальной активности, что отрицательно сказывается на качестве яйцеклеток и состоянии эндометрия.

Анализ уровней цитокинов показал, что повышенные уровни прозапальных цитокинов (IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в группах женщин с бесплодием коррелируют с ухудшением параметров эндометрия. IL-6, как ключевой медиатор воспаления, усиливает активацию иммунных клеток и приводит к повышенной экспрессии молекул адгезии, что может препятствовать нормальному процессу имплантации. TNF- $\alpha$ , в свою очередь, является мощным индуктором апоптоза и может вызывать повреждение эндометриальных клеток, снижая их функциональность.

Противовоспалительный цитокин IL-10, который играет важную роль в поддержании толерантности в эндометрии, был снижен у женщин с бесплодием. Положительная корреляция между уровнями IL-10 и толщиной эндометрия подтверждает его ключевую роль в сохранении структуры и функции эндометрия, необходимых для успешной имплантации.

Снижение степени васкуляризации эндометрия у женщин с бесплодием, особенно в группе II, указывает на ухудшение кровоснабжения, что является важным патогенетическим фактором. Нормальное развитие сосудов эндометрия обеспечивает адекватное снабжение кислородом и питательными веществами, что критично для процессов имплантации. Увеличение уровней TNF- $\alpha$  в сочетании с пониженной васкуляризацией может указывать на сосудистые нарушения, обусловленные воспалительными процессами.

Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между уровнями IL-6 и толщиной эндометрия, что указывает на негативное влияние воспаления на состояние эндометрия. Положительная корреляция между TNF- $\alpha$  и степенью васкуляризации может быть следствием локальной активации ангиогенных механизмов, направленных на компенсацию сосудистых нарушений. Противоположно направленные взаимосвязи между IL-10 и IFN- $\gamma$  подчеркивают важность баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами.

Многофакторный регрессионный анализ подтвердил, что IL-6 и TNF- $\alpha$  являются независимыми предикторами ухудшения параметров эндометрия, в то время как IL-10 положительно влияет на васкуляризацию. Эти результаты подчеркивают необходимость комплексной оценки цитокинового профиля при диагностике нарушений имплантации.

Полученные результаты имеют важное клиническое значение. Во-первых, они демонстрируют необходимость более глубокой оценки цитокинового профиля у женщин с бесплодием, связанным с дисфункцией эндометрия. Выявление дисбаланса между IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-10 может быть использовано для стратификации риска и



разработки индивидуализированных терапевтических подходов. Во-вторых, данные о снижении васкуляризации эндометрия открывают перспективы для использования ангиогенных факторов или методов улучшения кровотока в эндометрии.

Необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов взаимодействия цитокинов с другими молекулами, регулирующими рецептивность эндометрия, включая молекулы адгезии и факторы роста. Также важно изучить влияние цитокиновой терапии и иммуно-модулирующих препаратов на восстановление функции эндометрия у женщин с бесплодием.

Результаты данного исследования подтверждают ключевую роль цитокинов в патогенезе нарушений имплантации и открывают перспективы для разработки новых диагностических и терапевтических подходов, направленных на коррекцию цитокинового дисбаланса и улучшение состояния эндометрия у женщин с бесплодием.

### **Заключение**

Результаты исследования показали, что дисбаланс IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 цитокинов негативно влияет на рецептивность эндометрия и процессы имплантации. У женщин старшего репродуктивного возраста выявлены значительные изменения в цитокиновом профиле и снижении васкуляризации, что является ключевыми патогенетическими факторами бесплодия. Цитокиновый профиль может служить важным биомаркером в диагностике и основой для разработки индивидуальных терапевтических стратегий. Данное исследование углубило понимание патогенеза бесплодия и создало научную основу для новых методов лечения.

### **References:**

1. Анварова Ш.А., Шукров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоцииированного с эндокринными нарушениями. Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2024;18(5):706-719. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>.
2. Козырева Е. В. и др. Эффективный молекулярный метод оценки тяжести дисфункции эндометрия при бесплодии и невынашивании беременности //Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – С. 58-65.
3. Митрелис Р. Ю. и др. Хронический эндометрит в развитии аномальных маточных кровотечений, эндометриальной дисфункции и других нарушений репродукции (обзор литературы) //Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – Т. 5. – №. 3. – С. 27-38.
4. Оразов М. Р. и др. Тайны репродуктивных неудач:«тонкий» эндометрий //Репродуктивная медицина. – 2018. – №. 2. – С. 7-17.
5. Козырева Е. В., Давидян Л. Ю. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 4. – С. 444-444.
6. Мотовилова Т. М. и др. Современные представления о проблеме эндометриального бесплодия на фоне «тонкого эндометрия»(обзор литературы) //Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26. – №. 7. – С. 403-410.



7. Кузнецова И. В., Успенская Ю. Б., Коваленко М. А. Опыт применения гидролизата плаценты человека при лечении эндометриальной дисфункции //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2014. – Т. 1. – №. 1. – С. 22-24.
8. Пономаренко К. Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе //Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – №. 4. – С. 90-97.
9. Мелкозерова О. А. и др. Ультраструктурная и морфологическая характеристика тканевой рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами //Уральский медицинский журнал. 2017. Т. 152, № 8. – 2017.
10. Pathare ADS, Loid M, Saare M, Gidlöf SB, Zamani Esteki M, Acharya G, Peters M, Salumets A. Endometrial receptivity in women of advanced age: an underrated factor in infertility. *Hum Reprod Update*. 2023 Nov 2;29(6):773-793. doi: 10.1093/humupd/dmad019.
11. Shukurov F.I., Aiupova F.M. Role of adjuvant hormonal therapy in restoring reproductive function in women after endosurgical treatment of ovarian follicular cysts // *Gynecology*. - 2021. - Vol. 23. - N. 1. - P. 68-72. <https://doi:10.26442/20795696.2021.1.200441>.
12. Yang T, Zhao J, Liu F, Li Y. Lipid metabolism and endometrial receptivity. *Hum Reprod Update*. 2022 Nov 2;28(6):858-889. doi: 10.1093/humupd/dmac026. PMID: 35639910.
13. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):731-46. doi: 10.1093/humupd/dml004. Epub 2006 Sep 18. PMID: 16982667.
14. Wang L, Lv S, Mao W, Pei M, Yang X. Assessment of endometrial receptivity during implantation window in women with unexplained infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Oct;36(10):917-921. doi: 10.1080/09513590.2020.1727433. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32070163.
15. Saad-Naguib MH, Kenfack Y, Sherman LS, Chafitz OB, Morelli SS. Impaired receptivity of thin endometrium: therapeutic potential of mesenchymal stem cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 25;14:1268990. doi: 10.3389/fendo.2023.1268990. PMID: 38344687; PMCID: PMC10854221.