

УДК 618.177-089.888.11

https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/17

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ СЕМЕЙСТВА IL-1 В ИМПЛАНТАЦИИ И РАЗВИТИИ ЭКО-ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

©*Лапштаева А. В.*, ORCID: 0000-0003-4828-2476, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия, av\_lapshataeva@mail.ru

©*Данилова Я. А.*, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия, danilowa.y.a@yandex.ru

### ROLE OF CYTOKINES OF THE IL-1 FAMILY IN IMPLANTATION AND DEVELOPMENT OF INDUCED PREGNANCY

©*Lapshataeva A.*, ORCID: 0000-0003-4828-2476, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia, av\_lapshataeva@mail.ru

©*Danilova Ya.*, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia, danilowa.y.a@yandex.ru

*Аннотация.* Цитокины семейства интерлейкина-1 (IL-1) играют важную роль в регуляции иммунного ответа, в том числе за счет индукции синтеза других цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ. Все компоненты IL-1 обнаруживаются в эндометрии на протяжении всего менструального цикла. Стимуляции факторами эндометрия секреции эмбрионом IL-1 способствует образованию взаимосвязи между материнским эндометрием и эмбрионом перед имплантацией. В статье представлены результаты анализа современных литературных источников, посвященных роли IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra в процессе имплантации и развитии спонтанной и индуцированной беременности.

*Abstract.* Cytokines of the interleukin-1 (IL-1) family play an important role in the regulation of the immune response, including by inducing the synthesis of other cytokines, chemokines, and matrix metalloproteinases. All components of IL-1 are found in the endometrium throughout the entire menstrual cycle. endometrial factors Stimulate the secretion of IL-1 by the embryo, which contributes to the formation of the relationship between the mother's endometrium and the embryo before implantation. The article presents the results of an analysis of modern literature sources devoted to the role of IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra in the process of implantation and the development of spontaneous and induced pregnancy.

*Ключевые слова:* IL-1, экстракорпоральное оплодотворение, имплантация, беременность.

*Keywords:* IL-1, in vitro fertilization, implantation, pregnancy.

Семейство IL-1 включает в себя одиннадцать молекул: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, четыре изоформы IL-36 (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ , IL-36Ra), IL-37, IL-38, рецепторы IL-1 первого (IL-1R1) и второго (IL-1R2) типов, рецепторный антагонист IL-1(IL-1Ra) и дополнительный белок рецептора IL-1 (IL1RAP) [1–2].

Активированные моноциты и макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, кератиноциты, фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки способны продуцировать IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в виде неактивных белков-предшественников (про-IL-1 $\alpha$  и про-IL-1 $\beta$ ), которые под

действием протеазы каспазы-1 или IL-1-конвертирующего энзима (ICE) трансформируются в активные формы цитокинов и секретируются в окружающую среду. Молекулярная масса обеих белков примерно 18кДа. IL-1 $\beta$  является доминирующей формой [3].

IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  гомологичны и имеют сходные биологические свойства, которые они реализуют аутокринным и паракринным путем. Данные цитокины связываются с внеклеточной частью IL-1R1 и инициируют присоединение второй цепи рецептора IL1RAP [4]. Образованный комплекс привлекает внутриклеточные адаптерные молекулы (MYD88, IRAK, TRAF6) для активации передачи сигналов через транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B и модуляции транскрипции гена-мишени [5].

Далее IL-1R1 принимает участие в процессах, происходящих внутри клетки, а IL-1R2 осуществляет функцию «ловушки» для IL-1 [6]. IL-1R2, находящийся на клеточной мембране, способен формировать неактивные комплексы с IL-1 и IL-1RAP, таким образом он оказывает преобладающее отрицательное влияние на передачу сигналов. Растворимая форма данного рецептора (sIL-1R2) способна с легкостью высвободиться из клетки, где впоследствии она свяжется с IL-1. Продолжительная диссоциация (более двух часов) говорит о том, что комплекс IL-1 $\beta$  и sIL-1R2 практически необратим. Соответственно, растворимый и связанный с мембраной IL-1R2 способны осуществлять свои функции в качестве естественных ингибиторов IL-1 [6].

IL-1Ra связывается с IL-1R1 и IL-1R2 с той же специфичностью, как и IL-1, но не влияет на последующее проведение сигнала [7–8]. Этот мономерный гликозилированный белок, молекулярной массой 25 кДа, вырабатываемый моноцитами и другими клетками, играет роль ингибитора и важного физиологического регулятора экспрессии IL-1. IL-1Ra продуцируется в виде четырех различных изоформ, причем секретируется только одна из них, а остальные имеют внутриклеточную локализацию.

Все элементы системы IL-1 выявляются в эндометрии на протяжении всего менструального цикла. IL-1 экспрессируется в больших количествах в стромальных клетках эндометрия, макрофагах и клетках эндотелия в позднюю лютеиновую фазу [9–10], рецепторы к нему обнаруживаются в течение всего цикла в железистом эпителии [10] и в строме — в лютеиновую фазу [11].

Следует отметить важную роль IL-1 во время имплантации эмбриона и децидуализации за счет создания воспалительно-подобного иммунного ответа при remodelировании тканей [12–13]. Согласно исследованию авторов, при децидуализации IL-1 оказывает стимулирующее влияние на экспрессию факторов роста, цитокинов и молекул адгезии [14]. Кроме того, находящиеся в децидуа натуральные киллеры uNK способны повышать продукцию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) в ответ на IL-1 [15]. IL-1 $\beta$  также способен к стимуляции эндотелина в культивируемых стромальных клетках эндометрия [16], что может указывать на местную регуляцию клеточной пролиферации и сосудистого тонуса.

IL-1 совместно со стероидными гормонами осуществляет регуляцию экспрессии эндометрием матриксных металлопротеиназ (ММР) во время менструального цикла [17–18]. IL-1 $\alpha$  активирует ММР1,2,3,7 и 9, а IL-1 $\beta$  — ММР3 через фосфорилирование ERK и p38 MAP-киназы [19–20]. Действие ММР обуславливает обширное remodelирование внеклеточного матрикса (ЕСМ) при менструации и децидуализации.

Согласно исследованию авторов [21] повышение активности ММР12 (металлоэластазы) и ММР1 (коллагеназы) и снижение активности ММР11 (стромелизина-3) индуцировано IL-1 $\beta$ . Этот исключительный характер экспрессии может предполагать разрушение эластина и

коллагена, в то время как эффекты MMP11 подвергаются обсуждению. Авторы выдвинули следующее объяснение: децидуализации сопутствует повышение отложения ламинина и фибронектина, а поскольку MMP11 обладает способностью разрушать их компоненты в ECM, то это и может влиять на снижение его активности.

Фермент альдозоредуктаза AKR1B1 в эндометрии под действием IL-1 $\beta$  может защитить клетки от реактивных радикалов, оказывающих токсичное действие, и тяжелых металлов [22], которые способны оказывать неблагоприятное действие на прикрепление, имплантацию и дальнейшее развитие эмбриона [23] и обеспечить благоприятную среду для оплодотворения яйцеклетки.

Компоненты семейства IL-1 (IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-1R1) имеют зависимость от лептина в культуре эндотелиальных и стромальных клеток [24]. Лептин — главный регулятор системы IL-1 в эндометрии *in vivo*. Кроме того, сам IL-1 $\beta$  оказывает стимулирующее влияние на секрецию лептина и повышает экспрессию его рецептора Ob-R на клетках эпителия в эндометрии [25], в свою очередь лептин сильнее влияет на экспрессию интегрин  $\beta$ 3, чем IL-1 при подобных концентрациях. С. Simon и соавторами при исследовании субъединицы интегрин в культуре эпителиальных клеток эндометрия отметили, что она регулируется двумя путями — путем добавления IL-1 в культуральную среду или путем совместного культивирования с эмбрионами перед имплантацией [12].

Следует обратить внимание на результаты исследований IL-1 $\beta$  *in vitro* [13, 26]. Освобождение IL-1 $\beta$  культивируемыми клетками цитотрофобласта прямо пропорционально их способности к инвазии [9]. S. Karமாக с соавторами [27] отметили, что IL-1 $\beta$  повышает выработку MMP2 и MMP9 клетками трофобласта *in vitro*. В нескольких исследованиях приводились данные, что IL-1 $\beta$  способен к последовательному ингибированию децидуализации стромальных клеток эндометрия человека *in vitro* [13, 28], вне зависимости от стимула децидуализации (прогестерон или цАМФ), через MAP-киназы ERK 1/2 и p38 [13, 29]. Более того, в исследовании O. Yoshino с соавторами [26] отмечалась тенденция к снижению чувствительности к экзогенному IL-1 $\beta$  в культуре клеток в процессе децидуализации.

Полагают, что IL-1 $\beta$  взаимосвязан с восприимчивостью эндометрия [30]. Некоторые исследователи считают, что IL-1 $\beta$  увеличивает адгезию бластоцисты к эпителию за счет увеличения экспрессии молекул адгезии эпителиальными клетками, тем самым регулируя восприимчивость эндометрия [31]. Обнаружено, что IL-1 $\beta$  активируется на 7–9 дни после овуляции в соответствии со стадией «окно имплантации».

Известно, что на адгезию трофобласта к клеткам эндометрия человека IL-1Ra оказывает подавляющее действие [32]. Авторами было выдвинуто предположение, что блокирование и регулирование MARK пути его ингибиторами вполне может быть использовано как средство, предупреждающее неудачные исходы при ЭКО. Критическую роль IL-1 в ранней имплантации можно объяснить тем фактом, что IL-1Ra во время имплантации способен блокировать ответную реакцию эндометрия на ХГЧ [19]. Внутривнутрибрюшинная инъекция IL-1Ra спровоцировала штамм-специфическую блокировку имплантации, это связано со снижением регуляции критических интегринов на поверхности эпителия у обезьян [33].

Важно отметить, что между эндометрием и преимплантационным эмбрионом имеется четкая связь, заключающаяся в том, что факторы эндометрия стимулируют секрецию эмбрионом IL-1. В единичных преимплантационных эмбрионах были обнаружены основные составляющие системы IL-1 – IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra и IL-1R1 [34–35].

Но в исследовании, направленном на изучение одиночных бластомеров, мРНК IL-1 $\beta$ ,

IL-1R1 и IL-1Ra обнаруживалась лишь в некоторых из них. Не менее важно то, что большинство преимплантационных эмбрионов, которые экспрессировали IL-1Ra, прекратили свое развитие на ранних стадиях [36]. Наряду с этим, исследования G. Chaouat с соавторами [37] показали, что сама бластоциста способна к экспрессии рецепторов IL-1 $\alpha$ , стимуляция которых приводит к выработке ХГЧ, требующегося для формирования толерантности иммунной системы между матерью и плодом.

В исследованиях, посвященных роли IL-1 $\nu$  программам ЭКО установлено, что цитокин может участвовать в росте, развитии, созревании фолликулов и индуцированной овуляции, что может улучшить скорость оплодотворения и качество эмбриона, тем самым улучшая скорость имплантации. IL-1 $\beta$  участвует в механизмах иммунной толерантности при формировании плаценты и способствует росту эмбрионов посредством регуляции экспрессии NF- $\kappa$ B [38]. Кроме того, исследования показали, что IL-1 $\beta$  может запускать ангиогенез, способствуя тем самым росту эмбрионов, влияя на экспрессию ХГЧ [39]. Исследование K. Sequeira с соавторами [40] показало, что системная продукция IL-1 $\beta$  может быть вызвана контролируемой гиперстимуляцией яичников в циклах ЭКО. Данные работы Karagouni с соавторами [41] показали, что у женщин, проходящих ЭКО, введение препаратов ХГЧ влекло за собой увеличение сывороточных концентраций IL-1. Интересно, что у женщин, проходящих процедуру ЭКО, на фоне привычного выкидыша, отмечается повышенная концентрация IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [42].

Также показаны связи между успехом ЭКО и IL-1. Авторами было установлено, что высоко-нормальные уровни IL-1 $\alpha$  в сыворотке обладают прогностической значимостью и могут быть использованы в качестве ранних маркеров благоприятного исхода программы ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием [43]. Известно, что женщины с успешной имплантацией имели уровень IL-1 $\beta$  в фолликулярной жидкости выше, чем женщины без имплантации [34, 41]. Однако существуют и противоположные результаты. Сообщается, что повышенная продукция IL-1 $\beta$  взаимосвязана с ранними репродуктивными потерями после проведенного ЭКО [44]. Авторы частично объясняют это тем, что IL-1 $\beta$  индуцирует чрезмерную активацию матриксных металлопротеиназ MMP-2, 9, которые участвуют в ремоделировании ЕМС и приводят к чрезмерно агрессивной инвазии трофобласта.

Результаты исследований по изучению предикторной роли IL-1Ra при ЭКО достаточно противоречивые. J. S. Krüssel с соавторами [45] отметили у эмбрионов, экспрессирующих мРНК IL-1Ra *in vitro*, отсутствие дальнейшего развития. Однако есть несколько исследований полагающих, что IL-1Ra благоприятно влияет на качество и развитие эмбриона [27, 46]. Согласно данным, представленным в работе H.-Y. Huang с соавторами [9], повышение уровня IL-1Ra может активировать механизм нейтрализации излишних эффектов во время активной децидуализации *in vivo*, но *in vitro* отношение IL-1 $\beta$  к IL-1Ra мРНК неизменно. В исследовании A. Lekovich с соавторами [47] описывалось защитное действие IL-1Ra в рамках предотвращения развития эктопической беременности, из-за влияния на эпителий маточных труб, и рождение доношенного и здорового ребенка при проведении ЭКО.

В своей работе M. De los Santos с соавторами [27] показали, что антагонизм системы IL-1 (IL-1 $\alpha$ +IL-1 $\beta$ /IL-1Ra) становится меньше по мере формирования эмбриона от четырех клеток до бластоцисты. Авторы также продемонстрировали, что для синтеза цитокинов IL-1 требуется наличие кокультивирования с эпителием эндометрия, что доказывает роль последнего в регуляции синтеза эмбрионального IL-1.

Таким образом, цитокины системы IL-1 обладают плеiotропными эффектами и играют важную роль в процессах имплантации эмбриона и последующей децидуализации путем активации воспалительно-подобного иммунного ответа при ремоделировании тканей. Кроме того, IL-1 способен предупреждать токсическое действие реактивных радикалов и тяжелых металлов, что создает благоприятную среду для оплодотворения. Цитокины семейства обеспечивают взаимосвязь между материнским эндометрием и эмбрионом. Однако данные о роли этих цитокинов в развитии ЭКО-индуцированной беременности неоднозначные.

*Список литературы:*

1. Насонов Е. Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека // Научно-практическая ревматология. 2018. №56. С. 19-27. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-19-27>
2. Sims J. E., Smith D. E. The IL-1 family: regulators of immunity // Nature Reviews Immunology. 2010. V. 10. №2. P. 89-102. <https://doi.org/10.1038/nri2691>
3. Матвеева Л. В., Мосина Л. М. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. №11. С. 59-65.
4. Boraschi D., Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family // Vitamins & Hormones. 2006. V. 74. P. 229-254. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(06\)74009-2](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(06)74009-2)
5. Dunne A., O'Neill L. A. J. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense // Science's STKE. 2003. V. 2003. №171. P. re3-re3. <https://doi.org/10.1126/stke.2003.171.re3>
6. Colotta F., Dower S. K., Sims J. E., Mantovani A. The type II 'decoy' receptor: a novel regulatory pathway for interleukin 1 // Immunology today. 1994. V. 15. №12. P. 562-566. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90217-8](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90217-8)
7. Bigonnesse F., Labelle Y., Akoum A. Triphasic expression of interleukin-1 receptor type I in human endometrium throughout the menstrual cycle of fertile women and women with unexplained infertility // Fertility and sterility. 2001. V. 75. №1. P. 79-87. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01634-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01634-4)
8. Balavoine J. F., De Rochemonteix B., Williamson K., Seckinger P., Cruchaud A., Dayer J. M. Prostaglandin E2 and collagenase production by fibroblasts and synovial cells is regulated by urine-derived human interleukin 1 and inhibitor (s) // The Journal of clinical investigation. 1986. V. 78. №4. P. 1120-1124. <https://doi.org/10.1172/JCI112669>
9. Huang H. Y., Wen Y., Krussel J. S., Raga F., Soong Y. K., Polan M. L. Interleukin (IL)-1 $\beta$  regulation of IL-1 $\beta$  and IL-1 receptor antagonist expression in cultured human endometrial stromal cells // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001. V. 86. №3. P. 1387-1393. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7284>
10. Simón C. A. R. L. O. S., Piquette G. N., Frances A., Polan M. L. Localization of interleukin-1 type I receptor and interleukin-1 beta in human endometrium throughout the menstrual cycle // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1993. V. 77. №2. P. 549-555. <https://doi.org/10.1210/jcem.77.2.8345061>
11. Bigonnesse F., Labelle Y., Akoum A. Triphasic expression of interleukin-1 receptor type I in human endometrium throughout the menstrual cycle of fertile women and women with unexplained infertility // Fertility and sterility. 2001. V. 75. №1. P. 79-87. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01634-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01634-4)
12. Simón C., Gimeno M. J., Mercader A., O'Connor J. E., Remohí J., Polan M. L., Pellicer



A. Embryonic regulation of integrins  $\beta 3$ ,  $\alpha 4$ , and  $\alpha 1$  in human endometrial epithelial cells in vitro // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997. V. 82. №8. P. 2607-2616. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.8.4153>

13. Frank G. R., Brar A. K., Jikihara H., Cedars M. I., Handwerger S. Interleukin-1 $\beta$  and the endometrium: an inhibitor of stromal cell differentiation and possible autoregulator of decidualization in humans // Biology of reproduction. 1995. V. 52. №1. P. 184-191. <https://doi.org/10.1095/biolreprod52.1.184>

14. Nasu K., Fujisawa K., Arima K., Kai K., Sugano T., Miyakawa I. Expression and regulation of growth-regulated oncogene  $\alpha$  in human endometrial stromal cells // MHR: Basic science of reproductive medicine. 2001. V. 7. №8. P. 741-746. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.8.741>

15. Okada H., Nakajima T., Yasuda K., Kanzaki H. Interleukin-1 inhibits interleukin-15 production by progesterone during in vitro decidualization in human // Journal of reproductive immunology. 2004. V. 61. №1. P. 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2003.10.002>

16. Lin Z., Kubota T., Masuda M., Aso T. Role of nitric oxide synthase in release of endothelin from cultured human endometrial cells // European journal of endocrinology. 1998. V. 138. №4. P. 467-471.

17. Orsi N. M., Leese H. J. Protection against reactive oxygen species during mouse preimplantation embryo development: role of EDTA, oxygen tension, catalase, superoxide dismutase and pyruvate // Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research. 2001. V. 59. №1. P. 44-53. <https://doi.org/10.1002/mrd.1006>

18. Salamonsen L. A., Nie G. Proteases at the endometrial-trophoblast interface: their role in implantation // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2002. V. 3. №2. P. 133-143. <https://doi.org/10.1023/A:1015407012559>

19. Strakova Z., Mavrogianis P., Meng X., Hastings J. M., Jackson K. S., Cameo P., ... Fazleabas A. T. In vivo infusion of interleukin-1 $\beta$  and chorionic gonadotropin induces endometrial changes that mimic early pregnancy events in the baboon // Endocrinology. 2005. V. 146. №9. P. 4097-4104. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0380>

20. Singer C. F., Kronsteiner N., Marton E., Walter I., Kubista M., Czerwenka K., ... Kubista E. Interleukin-1 system and sex steroid receptor gene expression in human endometrial cancer // Gynecologic oncology. 2002. V. 85. №3. P. 423-430. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6598>

21. Rossi M., Sharkey A. M., Vigano P., Fiore G., Furlong R., Florio P., ... Petraglia F. Identification of genes regulated by interleukin-1 $\beta$  in human endometrial stromal cells // Reproduction. 2005. V. 130. №5. P. 721-729. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00688>

22. Kägi J. H. R. Overview of metallothionein // Methods in enzymology. 1991. V. 205. P. 613-626. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(91\)05145-1](https://doi.org/10.1016/0076-6879(91)05145-1)

23. Orsi N. M., Leese H. J. Protection against reactive oxygen species during mouse preimplantation embryo development: role of EDTA, oxygen tension, catalase, superoxide dismutase and pyruvate // Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research. 2001. V. 59. №1. P. 44-53. <https://doi.org/10.1002/mrd.1006>

24. Gonzalez R. R., Leary K., Petrozza J. C., Leavis P. C. Leptin regulation of the interleukin-1 system in human endometrial cells // MHR: Basic science of reproductive medicine. 2003. V. 9. №3. P. 151-158. <https://doi.org/10.1093/molehr/gag022>

25. Gonzalez R. R., Leavis P. Leptin upregulates  $\beta 3$ -integrin expression and interleukin-1 $\beta$  upregulates leptin and leptin receptor expression in human endometrial epithelial cell cultures // Endocrine. 2001. V. 16. №1. P. 21-28. <https://doi.org/10.1385/ENDO:16:1:21>

26. Yoshino O., Osuga Y., Hirota Y., Koga K., Hirata T., Yano T., ... Taketani Y. Endometrial stromal cells undergoing decidualization down-regulate their properties to produce proinflammatory cytokines in response to interleukin-1 $\beta$  via reduced p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003. V. 88. №5. P. 2236-2241. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021788>
27. De los Santos, M. J., Mercader, A., Francés, A., Portolés, E., Remohí, J., Pellicer, A., & Simón, C. Role of endometrial factors in regulating secretion of components of the immunoreactive human embryonic interleukin-1 system during embryonic development // *Biology of Reproduction*. 1996. V. 54. №3. P. 563-574. <https://doi.org/10.1095/biolreprod54.3.563>
28. Vićovac L. M., Starkey P. M., Aplin J. D. Comment: effect of cytokines on prolactin production by human decidual stromal cells in culture: studies using cells freed of bone marrow-derived contaminants // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994. V. 79. №6. P. 1877-1882. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.6.7989496>
29. Yu J., Berga S. L., Zou W., Yook D. G., Pan J. C., Andrade A. A., ..., Taylor R. N. IL-1  $\beta$  Inhibits Connexin 43 and Disrupts Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells Through ERK1/2 and p38 MAP Kinase // *Endocrinology*. 2017. V. 158. №12. P. 4270-4285. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00495>
30. Wang H., Shi G., Li M., Fan H., Ma H., Sheng L. Correlation of IL-1 and HB-EGF with endometrial receptivity // *Experimental and therapeutic medicine*. 2018. V. 16. №6. P. 5130-5136. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6840>
31. Bourdieu A., Akoum A. L'implantation embryonnaire-Importance de la famille de l'interleukine 1 // *Médecine/sciences*. 2014. V. 30. №6-7. P. 644-650. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143006014>
32. Montazeri M., Sanchez-Lopez J. A., Caballero I., Maslehat Lay N., Elliott S., Fazeli A. Interleukin-1 receptor antagonist mediates toll-like receptor 3-induced inhibition of trophoblast adhesion to endometrial cells in vitro // *Human Reproduction*. 2016. V. 31. №9. P. 2098-2107. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew171>
33. Simon C., Frances A., Piquette G. N., El Danasouri I., Zurawski G., Dang W., Polan M. L. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist // *Endocrinology*. 1994. V. 134. №2. P. 521-528. <https://doi.org/10.1210/en.134.2.521>
34. Sheth K. V., Roca G. L., Al-Sedairy S. T., Parhar R. S., Hamilton C. J., Jabbar F. A. A. Prediction of successful embryo implantation by measuring interleukin-1-alpha and immunosuppressive factor (s) in preimplantation embryo culture fluid // *Fertility and sterility*. 1991. V. 55. №5. P. 952-957. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54305-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54305-2)
35. Baranao R. I., Piazza A., Rumi L., Polak de Fried E. Predictive value of Interleukin-1 $\beta$  in supernatants of human embryo culture // *Fertil. Steril*. 1992. V. 58. P. O-007.
36. Krüssel J. S., Bielfeld P., Polan M. L., Simón C. Regulation of embryonic implantation // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003. V. 110. P. S2-S9. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(03\)00167-2](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(03)00167-2)
37. Chaouat G., Ledée-Bataille N., Dubanchet S., Zourbas S., Sandra O., Martal J. TH1/TH2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? // *International archives of allergy and immunology*. 2004. V. 134. №2. P. 93-119. <https://doi.org/10.1159/000074300>
38. Geisert R., Fazleabas A., Lucy M., Mathew D. Interaction of the conceptus and endometrium to establish pregnancy in mammals: role of interleukin 1 $\beta$  // *Cell and tissue research*. 2012. V. 349. №3. P. 825-838. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1356-1>

39. Bourdieu A., Shao R., Rao C. V., Akoum A. Human chorionic gonadotropin triggers angiogenesis via the modulation of endometrial stromal cell responsiveness to interleukin 1: a new possible mechanism underlying embryo implantation // *Biology of reproduction*. 2012. V. 87. №3. P. 66, 1-10. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.100370>
40. Sequeira K., Espejel-Núñez A., Vega-Hernández E., Molina-Hernández A., Grether-González P. An increase in IL-1 $\beta$  concentrations in embryo culture-conditioned media obtained by in vitro fertilization on day 3 is related to successful implantation // *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2015. V. 32. №11. P. 1623-1627. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0573-4>
41. Karagouni E. E., Chryssikopoulos A., Mantzavinos T., Kanakas N., Dotsika E. N. Interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1 $\alpha$  may affect the implantation rate of patients undergoing in vitro fertilization–embryo transfer // *Fertility and sterility*. 1998. V. 70. №3. P. 553-559. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00243-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00243-X)
42. Литвин Н. В. Иммунологические взаимодействия организма у женщин с бесплодием, включенных в программу IVF // *Здоровье женщины*. 2017. №6. С. 136-136.
43. Лапштаева А. В., Евсегнеева И. В., Новиков В. В., Сычев И. В., Караулов А. В. Сывороточный уровень интерлейкина-1 $\alpha$ , полиморфизм его гена и результативность лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения // *Медицинская иммунология*, 2018. Т. 20. № 1. С. 115-122. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-1-115-122>
44. Spandorfer S. D., Neuer A., Liu H. C., Bivis L., Clarke R., Veeck L., ... Rosenwaks Z. Interleukin-1 Levels in the Supernatant of Conditioned Media of Embryos Grown in Autologous Endometrial Coculture: Correlation with Outcome After In Vitro Fertilization // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2000. V. 43. №1. P. 6-11. <https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2000.430102.x>
45. Krüssel J. S., Simón C., Rubio M. C., Pape A. R., Wen Y., Huang H. Y., ..., Polan M. L. Expression of interleukin-1 system mRNA in single blastomeres from human preimplantation embryos // *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998. V. 13. №8. P. 2206-2211. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.8.2206>
46. Spandorfer S. D., Neuer A., Liu H. C., Rosenwaks Z., Witkin S. S. Involvement of Interleukin-1 and the Interleukin-1 receptor antagonist in in vitro embryo development among women undergoing in vitro fertilization - embryo transfer // *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2003. V. 20. №12. P. 502. <https://doi.org/10.1023/B:JARG.0000013650.76052.ae>
47. Lekovich J., Witkin S. S., Doulaveris G., Orfanelli T., Shulman B., Pereira N., ..., Spandorfer S. D. Elevated serum interleukin-1 $\beta$  levels and interleukin-1 $\beta$ -to-interleukin-1 receptor antagonist ratio 1 week after embryo transfer are associated with ectopic pregnancy // *Fertility and sterility*. 2015. V. 104. №5. P. 1190-1194. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1145>

#### References:

1. Nasonov, E. L. (2018). The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*, (56), 19-27. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-19-27>
2. Sims, J. E., & Smith, D. E. (2010). The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology*, 10(2), 89-102. <https://doi.org/10.1038/nri2691>
3. Matveeva, L. V., & Mosina, L. M. (2012). The role of interleukin-1 and associated cytokines in gastric carcinogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, (11), 59-65.
4. Boraschi, D., & Tagliabue, A. (2006). The interleukin-1 receptor family. *Vitamins & Hormones*, 74, 229-254. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(06\)74009-2](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(06)74009-2)



5. Dunne, A., & O'Neill, L. A. (2003). The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense. *Science's STKE*, 2003(171), re3-re3. <https://doi.org/10.1126/stke.2003.171.re3>
6. Colotta, F., Dower, S. K., Sims, J. E., & Mantovani, A. (1994). The type II 'decoy' receptor: a novel regulatory pathway for interleukin 1. *Immunology today*, 15(12), 562-566. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90217-8](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90217-8)
7. Bigonnesse, F., Labelle, Y., & Akoum, A. (2001). Triphasic expression of interleukin-1 receptor type I in human endometrium throughout the menstrual cycle of fertile women and women with unexplained infertility. *Fertility and sterility*, 75(1), 79-87. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01634-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01634-4)
8. Balavoine, J. F., De Rochemonteix, B., Williamson, K., Seckinger, P., Cruchaud, A., & Dayer, J. M. (1986). Prostaglandin E2 and collagenase production by fibroblasts and synovial cells is regulated by urine-derived human interleukin 1 and inhibitor (s). *The Journal of clinical investigation*, 78(4), 1120-1124. <https://doi.org/10.1172/JCI112669>
9. Huang, H. Y., Wen, Y., Kruessel, J. S., Raga, F., Soong, Y. K., & Polan, M. L. (2001). Interleukin (IL)-1 $\beta$  regulation of IL-1 $\beta$  and IL-1 receptor antagonist expression in cultured human endometrial stromal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3), 1387-1393. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7284>
10. Simón, C. A. R. L. O. S., Piquette, G. N., Frances, A., & Polan, M. L. (1993). Localization of interleukin-1 type I receptor and interleukin-1 beta in human endometrium throughout the menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77(2), 549-555. <https://doi.org/10.1210/jcem.77.2.8345061>
11. Bigonnesse, F., Labelle, Y., & Akoum, A. (2001). Triphasic expression of interleukin-1 receptor type I in human endometrium throughout the menstrual cycle of fertile women and women with unexplained infertility. *Fertility and sterility*, 75(1), 79-87. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01634-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01634-4)
12. Simón, C., Gimeno, M. J., Mercader, A., O'Connor, J. E., Remohí, J., Polan, M. L., & Pellicer, A. (1997). Embryonic regulation of integrins  $\beta$ 3,  $\alpha$ 4, and  $\alpha$ 1 in human endometrial epithelial cells in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(8), 2607-2616. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.8.4153>
13. Frank, G. R., Brar, A. K., Jikihara, H., Cedars, M. I., & Handwerger, S. (1995). Interleukin-1 $\beta$  and the endometrium: an inhibitor of stromal cell differentiation and possible autoregulator of decidualization in humans. *Biology of reproduction*, 52(1), 184-191. <https://doi.org/10.1095/biolreprod52.1.184>
14. Nasu, K., Fujisawa, K., Arima, K., Kai, K., Sugano, T., & Miyakawa, I. (2001). Expression and regulation of growth-regulated oncogene  $\alpha$  in human endometrial stromal cells. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 7(8), 741-746. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.8.741>
15. Okada, H., Nakajima, T., Yasuda, K., & Kanzaki, H. (2004). Interleukin-1 inhibits interleukin-15 production by progesterone during in vitro decidualization in human. *Journal of reproductive immunology*, 61(1), 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2003.10.002>
16. Lin, Z., Kubota, T., Masuda, M., & Aso, T. (1998). Role of nitric oxide synthase in release of endothelin from cultured human endometrial cells. *European journal of endocrinology*, 138(4), 467-471.
17. Orsi, N. M., & Leese, H. J. (2001). Protection against reactive oxygen species during mouse preimplantation embryo development: role of EDTA, oxygen tension, catalase, superoxide

dismutase and pyruvate. *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research*, 59(1), 44-53. <https://doi.org/10.1002/mrd.1006>

18. Salamonsen, L. A., & Nie, G. (2002). Proteases at the endometrial–trophoblast interface: their role in implantation. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 3(2), 133-143. <https://doi.org/10.1023/A:1015407012559>

19. Strakova, Z., Mavrogianis, P., Meng, X., Hastings, J. M., Jackson, K. S., Cameo, P., ... & Fazleabas, A. T. (2005). In vivo infusion of interleukin-1 $\beta$  and chorionic gonadotropin induces endometrial changes that mimic early pregnancy events in the baboon. *Endocrinology*, 146(9), 4097-4104. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0380>

20. Singer, C. F., Kronsteiner, N., Marton, E., Walter, I., Kubista, M., Czerwenka, K., ..., & Kubista, E. (2002). Interleukin-1 system and sex steroid receptor gene expression in human endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 85(3), 423-430. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6598>

21. Rossi, M., Sharkey, A. M., Vigano, P., Fiore, G., Furlong, R., Florio, P., ... & Petraglia, F. (2005). Identification of genes regulated by interleukin-1 $\beta$  in human endometrial stromal cells. *Reproduction*, 130(5), 721-729. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00688>

22. Kägi, J. R. (1991). Overview of metallothionein. *Methods in enzymology*, 205, 613-626. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(91\)05145-1](https://doi.org/10.1016/0076-6879(91)05145-1)

23. Orsi, N. M., & Leese, H. J. (2001). Protection against reactive oxygen species during mouse preimplantation embryo development: role of EDTA, oxygen tension, catalase, superoxide dismutase and pyruvate. *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research*, 59(1), 44-53. <https://doi.org/10.1002/mrd.1006>

24. Gonzalez, R. R., Leary, K., Petrozza, J. C., & Leavis, P. C. (2003). Leptin regulation of the interleukin-1 system in human endometrial cells. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 9(3), 151-158. <https://doi.org/10.1093/molehr/gag022>

25. Gonzalez, R. R., & Leavis, P. (2001). Leptin upregulates  $\beta$ 3-integrin expression and interleukin-1 $\beta$  upregulates leptin and leptin receptor expression in human endometrial epithelial cell cultures. *Endocrine*, 16(1), 21-28. <https://doi.org/10.1385/ENDO:16:1:21>

26. Yoshino, O., Osuga, Y., Hirota, Y., Koga, K., Hirata, T., Yano, T., ... & Taketani, Y. (2003). Endometrial stromal cells undergoing decidualization down-regulate their properties to produce proinflammatory cytokines in response to interleukin-1 $\beta$  via reduced p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 2236-2241. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021788>

27. De los Santos, M. J., Mercader, A., Francés, A., Portolés, E., Remohí, J., Pellicer, A., & Simón, C. (1996). Role of endometrial factors in regulating secretion of components of the immunoreactive human embryonic interleukin-1 system during embryonic development. *Biology of Reproduction*, 54(3), 563-574. <https://doi.org/10.1095/biolreprod54.3.563>

28. Vićovac, L. M., Starkey, P. M., & Aplin, J. D. (1994). Comment: effect of cytokines on prolactin production by human decidual stromal cells in culture: studies using cells freed of bone marrow-derived contaminants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(6), 1877-1882. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.6.7989496>

29. Yu, J., Berga, S. L., Zou, W., Yook, D. G., Pan, J. C., Andrade, A. A., ... & Taylor, R. N. (2017). IL-1  $\beta$  Inhibits Connexin 43 and Disrupts Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells Through ERK1/2 and p38 MAP Kinase. *Endocrinology*, 158(12), 4270-4285. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00495>

30. Wang, H., Shi, G., Li, M., Fan, H., Ma, H., & Sheng, L. (2018). Correlation of IL-1 and HB-EGF with endometrial receptivity. *Experimental and therapeutic medicine*, 16(6), 5130-5136.

<https://doi.org/10.3892/etm.2018.6840>

31. Bourdieu, A., & Akoum, A. (2014). L'implantation embryonnaire-Importance de la famille de l'interleukine 1. *Médecine sciences*, 30(6-7), 644-650. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143006014>

32. Montazeri, M., Sanchez-Lopez, J. A., Caballero, I., Maslehat Lay, N., Elliott, S., & Fazeli, A. (2016). Interleukin-1 receptor antagonist mediates toll-like receptor 3-induced inhibition of trophoblast adhesion to endometrial cells in vitro. *Human Reproduction*, 31(9), 2098-2107. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew171>

33. Simon, C., Frances, A., Piquette, G. N., El Danasouri, I., Zurawski, G., Dang, W., & Polan, M. L. (1994). Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist. *Endocrinology*, 134(2), 521-528. <https://doi.org/10.1210/en.134.2.521>

34. Sheth, K. V., Roca, G. L., Al-Sedairy, S. T., Parhar, R. S., Hamilton, C. J., & Jabbar, F. A. A. (1991). Prediction of successful embryo implantation by measuring interleukin-1-alpha and immunosuppressive factor (s) in preimplantation embryo culture fluid. *Fertility and sterility*, 55(5), 952-957. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54305-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54305-2)

35. Baranao, R. I., Piazza, A., Rumi, L., & Polak de Fried, E. (1992). Predictive value of Interleukin-1 $\beta$  in supernatants of human embryo culture. *Fertil. Steril.*, 58.

36. Krüssel, J. S., Bielfeld, P., Polan, M. L., & Simón, C. (2003). Regulation of embryonic implantation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 110, S2-S9. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(03\)00167-2](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(03)00167-2)

37. Chaouat, G., Ledée-Bataille, N., Dubanchet, S., Zourbas, S., Sandra, O., & Martal, J. (2004). TH1/TH2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? *International archives of allergy and immunology*, 134(2), 93-119. <https://doi.org/10.1159/000074300>

38. Geisert, R., Fazleabas, A., Lucy, M., & Mathew, D. (2012). Interaction of the conceptus and endometrium to establish pregnancy in mammals: role of interleukin 1 $\beta$ . *Cell and tissue research*, 349(3), 825-838. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1356-1>

39. Bourdieu, A., Shao, R., Rao, C. V., & Akoum, A. (2012). Human chorionic gonadotropin triggers angiogenesis via the modulation of endometrial stromal cell responsiveness to interleukin 1: a new possible mechanism underlying embryo implantation. *Biology of reproduction*, 87(3), 66-1. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.100370>

40. Sequeira, K., Espejel-Núñez, A., Vega-Hernández, E., Molina-Hernández, A., & Grether-González, P. (2015). An increase in IL-1 $\beta$  concentrations in embryo culture-conditioned media obtained by in vitro fertilization on day 3 is related to successful implantation. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 32(11), 1623-1627. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0573-4>

41. Karagouni, E. E., Chryssikopoulos, A., Mantzavinos, T., Kanakas, N., & Dotsika, E. N. (1998). Interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1 $\alpha$  may affect the implantation rate of patients undergoing in vitro fertilization - embryo transfer. *Fertility and sterility*, 70(3), 553-559. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00243-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00243-X)

42. Litvin, N. V. (2017). Immunological interaction of organisms of the women with infertility included in the IVF program. *Zdorov'e zhenshchiny*, (6), 136-136. (in Russian).

43. Lapshtaeva, A. V., Evsegneeva, I. V., Novikov, V. V., Sychev, I. V., & Karaulov, A. V. (2018). Syvorotochnyi uroven' interleikina-1 $\alpha$ , polimorfizm ego gena i rezul'tativnost' lecheniya besplodiya metodom ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. *Meditinskaya immunologiya*, 20(1), 115-122. (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-1-115-122>

44. Spandorfer, S. D., Neuer, A., LIU, H. C., Bivis, L., Clarke, R., Veeck, L., ..., & Rosenwaks, Z. (2000). Interleukin-1 Levels in the Supernatant of Conditioned Media of Embryos

Grown in Autologous Endometrial Coculture: Correlation with Outcome After In Vitro Fertilization. *American Journal of Reproductive Immunology*, 43(1), 6-11. <https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2000.430102.x>

45. Krüssel, J. S., Simón, C., Rubio, M. C., Pape, A. R., Wen, Y., Huang, H. Y., ... & Polan, M. L. (1998). Expression of interleukin-1 system mRNA in single blastomeres from human preimplantation embryos. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(8), 2206-2211. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.8.2206>

46. Spandorfer, S. D., Neuer, A., Liu, H.-C., Rosenwaks, Z., & Witkin, S. S. (2003). Involvement of Interleukin-1 and the Interleukin-1 receptor antagonist in in vitro embryo development among women undergoing in vitro fertilization - embryo transfer. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 20(12), 502. <https://doi.org/10.1023/B:JARG.0000013650.76052.ae>

47. Lekovich, J., Witkin, S. S., Doulaveris, G., Orfanelli, T., Shulman, B., Pereira, N., ..., & Spandorfer, S. D. (2015). Elevated serum interleukin-1 $\beta$  levels and interleukin-1 $\beta$ -to-interleukin-1 receptor antagonist ratio 1 week after embryo transfer are associated with ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 104(5), 1190-1194. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1145>

Работа поступила  
в редакцию 20.12.2020 г.

Принята к публикации  
24.12.2020 г.

Ссылка для цитирования:

Лапштаева А. В., Данилова Я. А. Роль цитокинов семейства IL-1 в имплантации и развитии ЭКО-индуцированной беременности // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №1. С. 166-177. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/17>

Cite as (APA):

Lapshtaeva, A., & Danilova, Ya. (2021). Role of Cytokines of the IL-1 Family in Implantation and Development of Induced Pregnancy. *Bulletin of Science and Practice*, 7(1), 166-177. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/17>