УДК: 618.14:612.017:612.6

Исмоилова Дилдора Уктамовна - Ph.D., доцент
Ургенчский государственный медицинский институт (Хорезм, Узбекистан)
Мусаходжаева Диларом Абдуллаевна – д.м.н., профессор
Институт иммунологии и геномики человека академии наук Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
Магзумова Наргиза Махкамовна - д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

КЛИНИКО – ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ

Резюме. *Аденомиоз — характеризующийся наличием эндометриальной ткани в мышечном слое матки, может вызывать воспаление, нарушение кровообращения и изменения в гормональном фоне, что негативно сказывается на репродуктивной функции. Клинико-иммунологическое обоснование нарушений репродуктивной функции при аденомиозе предполагает, что изменения в иммунной системе, вызванные аденомиозом, могут влиять на способность к зачатию и вынашиванию беременности. Аденомиоз представляет собой распространённую гормонозависимую гинекологическую патологию, характеризующуюся инвазией эндометриоидной ткани в миометрий, хроническим воспалением и нарушением репродуктивной функции. Иммунологические механизмы, лежащие в основе бесплодия при аденомиозе, остаются недостаточно изученными, что определяет актуальность проведения целенаправленных исследований. Целью исследования явилось оценка особенностей сывороточного уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов у женщин с аденомиозом в зависимости от репродуктивного статуса. Обследованы 66 женщин репродуктивного возраста, из которых 41 пациентка с установленным диагнозом аденомиоз: 23 - с сохранённой фертильностью и 18 - с первичным бесплодием. Контрольная группа - 25 клинически здоровых женщин того же возрастного диапазона (25–35 лет). Изучали сывороточные уровни MCP-1, IP-10, IL-6 и IL-2 методом ИФА. Полученные результаты показали достоверное повышение уровней MCP-1 и IL-6, а также снижение IP-10 и IL-2 у женщин с аденомиозом по сравнению с данными контрольной группы. Выявленные молекулы могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры развития аденомиоза.*

Ключевые слова: *аденомиоз, бесплодие, цитокины, хемокины, иммунный ответ, нарушением репродуктивной функции, иммуновоспалительный механизм, иммунный дисбаланс репродуктивное здоровье.*

Ismoilova Dildora O‘ktamovna – Ph.D., dotsent
Urganch davlat tibbiyot instituti (Xorazm, O‘zbekiston)
Musaxodjaeva Dilarom Abdullaevna – t.f.d., professor
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Odam immunologiyasi va genomikasi instituti (Toshkent, O‘zbekiston)
Magzumova Nargiza Maxkamovna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

ADENOMIYOZ BILAN OG'RIGAN AYOLLARNING KLINIK - IMMUNOLOGIK STATUSI

Annotatsiya. *Adenomiyoz — bachadonning mushak qatlamida endometriyal to'qimalarning mavjudligi bilan tavsiflangan yallig'lanishni, qon aylanishini va gormonal darajadagi o'zgarishlarni keltirib chiqarishi mumkin, bu esa reproduktiv funktsiyaga salbiy ta'sir qiladi. Adenomiyozda reproduktiv disfunktsiyaning klinik va immunologik asoslari shuni ko'rsatadiki, adenomiyoz tufayli kelib chiqqan immunitet tizimidagi o'zgarishlar homilador bo'lish qobiliyatiga ta'sir qilishi mumkin. Adenomioz endometriyal to‘qimaning miometriyga kirib borishi, surunkali yallig‘lanish va reproduktiv funksiyaning buzilishi bilan tavsiflanadigan, gormonlarga bog‘liq keng tarqalgan ginekologik kasallikdir. Adenomioz bilan bog‘liq bepushtlikda immun mexanizmlar yetarlicha o‘rganilmaganligi, mazkur yo‘nalishda maqsadli tadqiqotlar o‘tkazishni dolzarb etadi. Ushbu tadqiqotning maqsadi — reproduktiv holatga qarab adenomioz tashxisli ayollarda qon zardobidagi provospalitel sitokinlar va xemokinlar (MCP-1, IP-10, IL-6, IL-2) darajasining o‘ziga xos xususiyatlarini baholashdir. Tadqiqotda reproduktiv yoshdagi 66 nafar ayol ishtirok etdi: ularning 41 nafari adenomioz tashxisi bilan (23 nafari fertiliteti saqlangan, 18 nafari birlamchi bepusht), 25 nafari esa 25–35 yoshli klinik sog‘lom ayollardan iborat nazorat guruhini tashkil etdi. MCP-1, IP-10, IL-6 va IL-2 kontsentratsiyalari immunoferment tahlili orqali aniqlandi. Natijalar adenomiozli bemorlarda MCP-1 va IL-6 darajalari ishonchli oshganini, IP-10 va IL-2 darajalari esa kamayganini ko‘rsatdi. Ushbu molekulalar adenomioz rivojlanishi va prognozini baholashda potensial biobelgi (biomarker) sifatida qaralishi mumkin.*

Kalit so‘zlar: *adenomioz, bepushtlik, sitokinlar, xemokinlar, immun javob, reproduktiv salomatlik.*

Ismoilova Dildora Uktamovna - Ph.D., associate professor
Urgench State Medical Institute (Kharezm, Uzbekistan)
Musakhodjaeva Dilarom Abdullaevna - D.M.Sc., professor
Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
Magzumova Nargiza Makhkamovna - D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

CLINICAL - IMMUNOLOGICAL STATUS IN FEMALE PATIENTS WITH ADENOMYOSIS

Summary. *Adenomyosis, characterized by the presence of endometrial tissue in the muscular layer of the uterus, can cause inflammation, circulatory disorders, and changes in hormonal levels, which negatively affects reproductive function. Clinical and immunological rationale for reproductive dysfunction in adenomyosis suggests that changes in the immune system caused by adenomyosis can affect the ability to conceive and carry a pregnancy.Adenomyosis is a common hormone-dependent gynecological disorder characterized by the invasion of endometrial tissue into the myometrium, chronic inflammation, and impaired reproductive function. The immune mechanisms underlying infertility in adenomyosis remain insufficiently understood, highlighting the need for targeted research. This study aimed to assess serum levels of key pro-inflammatory cytokines and chemokines in women with adenomyosis according to their reproductive status. Sixty-six women of reproductive age were examined, including 41 patients with confirmed adenomyosis—23 with preserved fertility and 18 with primary infertility—and 25 clinically healthy women of the same age range (25–35 years) as controls. Serum concentrations of MCP-1, IP-10, IL-6, and IL-2 were measured by solid-phase ELISA. Compared with controls, patients with adenomyosis showed a significant increase in MCP-1 and IL-6 levels and a decrease in IP-10 and IL-2 levels. These molecules may serve as potential biomarkers for the development and progression of adenomyosis.*

Key words: *adenomyosis, infertility, cytokines, chemokines, immune response, reproductive health.*

Введение. Аденомиоз представляет собой одну из форм внутреннего эндометриоза, характеризующуюся инвазией эндометриоидных желез и стромы в толщу миометрия. В последние годы участились сообщения о том, что аденомиоз не только сопровождается хронической тазовой болью и менструальными нарушениями, но также является значимым фактором риска бесплодия. Однако точные механизмы, связывающие аденомиоз с нарушениями фертильности, остаются до конца не изученными [4]. Существует всё больше доказательств, что ключевую роль в патогенезе аденомиоза играет хроническое стерильное воспаление и иммунный дисбаланс. Наиболее выраженные изменения касаются системы цитокинов — сигнальных молекул, участвующих в координации врождённого и адаптивного иммунитета, а также в процессах ангиогенеза, апоптоза и тканевого ремоделирования [1]. Нарушение баланса между провоспалительными и регуляторными цитокинами может способствовать патологической инвазии эндометрия, формированию фиброза и ухудшению рецепторной чувствительности эндометрия, особенно в условиях сниженной фертильности [3]. Наибольший научный интерес представляют MCP-1 (хемоаттрактант моноцитов), IP-10 (CXCL10, интерферон-индуцируемый хемокин), IL-6 (классический медиатор воспаления) и IL-2 (регулятор Т-клеточного ответа). Однако на сегодняшний день отсутствуют систематизированные данные о сравнительном профиле этих молекул у женщин с аденомиозом в зависимости от состояния репродуктивной функции [2].

Целью настоящего исследования явилось оценка особенностей сывороточного уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов у женщин с аденомиозом в зависимости от репродуктивного статуса.

Материалы и методы. В исследование были включены 41 женщина репродуктивного возраста (25 - 35 лет), находившиеся под наблюдением в акушерском отделении Городского родильного комплекса № 3 города Ташкента, с клинически и инструментально подтверждённым диагнозом аденомиоза. Все пациентки с аденомиозом были разделены на 2 группы в зависимости от репродуктивного статуса: 23 женщины с сохранённой фертильностью и 18 пациенток с первичным бесплодием. Критериями включения служили: отсутствие других выраженных гинекологических патологий, таких как миома матки или наружный эндометриоз, регулярные менструальные циклы, а также добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Из исследования исключались пациентки младше 25 и старше 35 лет, с острыми или хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, эндокринными нарушениями (в том числе синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия), иммунными или аутоиммунными заболеваниями, беременностью на момент обследования, а также те, кто принимал гормональные препараты, иммуномодуляторы или цитостатические средства в течение трёх месяцев до начала исследования. Участницы, отказавшиеся от участия или не соответствовавшие требованиям протокола, также были исключены

из анализа. Контрольную группу составили 25 клинически здоровых женщин репродуктивного возраста, не имеющих признаков гинекологической патологии и имевших естественную беременность в анамнезе.

Иммунологические исследования выполнялись в лаборатории «Иммунология репродукции» Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Определение концентраций MCP-1, IP-10, IL-6 и IL-2 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов АО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия) и «БиоХим-Мак» (Россия), в соответствии с инструкциями производителя. Все пробы анализировались в двух параллелях, результаты выражались в пг/мл.

Все результаты подвергались детальной статистической обработке с использованием методов вариационной статистики. Анализ данных выполнялся при помощи специализированного программного пакета «BioStat LE 7.6.5», обеспечивающего многофакторный анализ и статистическую проверку гипотез.

Результаты. Основными жалобами, предъявляемыми пациентками с аденомиозом, являлись указания на хроническую тазовую боль (68,3%), дисменорею (63,4%), диспареунию (60,9%), бесплодие при регулярной половой жизни без применения методов контрацепции (43,9%). При ультразвуковом исследовании выявлены патогномоничные признаки аденомиоза (девиация матки, изменение ее формы, асимметрия передней и задней стенок, диффузно и очагово расположенные гетеротопии, изменение толщины переходной зоны (junctional zone), неоднородность базального слоя эндометрия) у подавляющего большинства пациенток (97,4%).

По результатам иммунологических исследований у женщин с аденомиозом выявлены существенные изменения цитокинового профиля, включая уровни MCP-1, IP-10, IL-6, IL-2, по сравнению с показателями контрольной группы.

Анализ полученных данных показал, что уровень MCP-1 у женщин с сохранённой фертильностью достоверно выше значений контрольной группы ($p<0,5$), а при бесплодии уровень MCP-1 был почти в 1,5 раза выше данных контрольной группы ($p<0,01$). MCP-1 — это хемокин из семейства CC-хемокинов, играющий ключевую роль в регуляции миграции и инфильтрации моноцитов/макрофагов в очаг воспаления. Он синтезируется различными типами клеток — эндотелиоцитами, фибробластами, макрофагами, гладкомышечными клетками — в ответ на провоспалительные сигналы, такие как IL-1β, TNF-α и LPS [5]. Повышенный уровень MCP-1 свидетельствует о нарастающем хроническом воспалении и усилении клеточной инфильтрации в миометрии, особенно выраженном у женщин с нарушенной репродуктивной функцией (таб.1).

Уровень IL-6 был повышенным у всех женщин с аденомиозом. Однако, максимальное значение наблюдалось у женщин с аденомиозом на фоне бесплодия ($p<0,001$). Интерлейкин-6, обладающий плейотропным эффектом.

Таблица 1.

Сывороточный уровень цитокинов у обследованных женщин

Показатели, пг/мл	Контрольная группа, n=25	Основная группа, n=41	
		Фертильные, n=23	С бесплодием, n=18
MCP-1	171,14±9,02	205,81±10,52*	245,65±12,91*
IL-6	7,58 ± 1,71	12,3 ± 0,89*	16,8 ± 0,97*
IP-10	110,61 ± 7,18	98,42 ± 6,45	92,5± 4,28*
IL-2	9,24 ±1,89	6,15±1,45*	4,3 ± 1,57*

Примечание. *– значения достоверны по отношению к контрольной группе (p > 0,05 – 0,001).*

Играет ключевую роль в развитии и поддержании воспалительных процессов. При аденомиозе IL-6 синтезируется клетками стромы и эпителия эндометрия, а также активированными иммунными клетками, инфильтрирующими миометрий. Его продукция усиливается под действием провоспалительных стимулов, таких как IL-1β и TNF-α, что поддерживает хроническое воспаление в очаге патологии [7]. IL-6 стимулирует продукцию белков острой фазы, усиливает дифференцировку B-лимфоцитов и способствует сдвигу T-клеточного иммунного ответа в сторону Th1, снижая регуляторную активность Treg-клеток. Это способствует нарушению иммунного гомеостаза, активации ангиогенеза и тканевому ремоделированию, характерному для аденомиоза. Повышенные уровни IL-6 у женщин с аденомиозом особенно часто регистрируются у пациенток с нарушенной фертильностью, что позволяет рассматривать его как возможный иммунный маркер неблагоприятного репродуктивного прогноза [8].

IP-10 — это провоспалительный хемокин, экспрессируемый в ответ на действие интерферона-γ (IFN-γ). Он синтезируется различными клетками — макрофагами, дендритными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами и некоторыми эпителиальными клетками — в условиях воспаления и вирусной инфекции [6]. Выявлено, что у фертильных пациенток с аденомио-

зом наблюдалась тенденция к снижению концентрация IP-10, в то время как у женщин с бесплодием уровень данного цитокина был достоверно ниже значений контрольной группы (92,5± 4,28 пг/мл против 110,61 ± 7,18 пг/мл ($p<0,05$) (табл.1.). Полученные данные указывают на снижение Th1-ответа и ослабление иммунного контроля над патологической васкуляризацией, что может способствовать прогрессии заболевания.

Интерлейкин-2 (IL-2) — ключевой цитокин клеточного звена иммунного ответа, вырабатываемый активированными $CD4^+$ Т-лимфоцитами (преимущественно Th1) в ответ на антигенную стимуляцию. Он регулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, активирует NK-клетки, а также поддерживает баланс между эффекторными и регуляторными Т-клетками (Treg), обеспечивая иммунную толерантность и надзор [8]. В условиях аденомиоза снижение уровня IL-2 свидетельствует об угнетении Т-клеточного иммунного ответа, ослаблении противовоспалительного контроля и снижении иммунного надзора за патологической пролиферацией эндометриоидной ткани. Это, в свою очередь, способствует хронизации воспаления, снижению фертильности [9]. Таким образом, снижение IL-2 при аденомиозе рассматривается как один из механизмов иммунной дисрегуляции, участвующий в патогенезе заболевания и репродуктивной дисфункции. Анализ полученных данных установил, что достоверное снижение его уровня у пациенток с аденомиозом (6,15 ± 1,45 пг/мл при фертильности и 4,30 ± 1,57 пг/мл при бесплодии) по сравнению с данными контрольной группы (9,24 ± 1,89 пг/мл; $p < 0,001$) указывает на угнетение клеточного звена иммунитета (табл.1.). Дефицит IL-2, вероятно, способствует снижению цитотоксического надзора и созданию условий для персистенции патологических клеток эндометрия в миометрии.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного иммуновоспалительного дисбаланса у женщин с аденомиозом, особенно в группе пациенток с нарушенной фертильностью. Повышенные уровни MCP-1 и IL-6 отражают активацию врождённого звена иммунной защиты, сопровождающуюся усиленной инфильтрацией иммунных клеток и развитием фиброзных изменений. Снижение концентрации IP-10 указывает на угнетение Th1-опосредованного клеточного иммунного ответа и преобладание ангиогенных процессов, что способствует нарушению рецептивности эндометрия. Существенное уменьшение уровня IL-2 у пациенток с бесплодием отражает ослабление активности Т-клеточного звена иммунитета и недостаточный иммунный контроль над патологической тканью. Таким образом, выявленные изменения цитокинового и хемокинового профиля при аденомиозе подчёркивают участие иммунных механизмов в патогенезе заболевания и их связь с нарушением репродуктивной функции.

Выводы. У женщин с аденомиозом выявлены выраженные нарушения хемокинового и цитокинового профиля по сравнению с контрольной группой, что отражает системную активацию иммунного воспаления, которые свидетельствует об усилении врождённого иммунного ответа, хронического воспаления и возможной гормонорезистентности.

Наиболее выраженные иммунологические сдвиги отмечены у пациенток с нарушенной фертильностью, что подтверждает участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе бесплодия при аденомиозе.

Изученные маркёры (MCP-1, IL-6, IP-10, IL-2) могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров активности воспаления и прогноза репродуктивной функции, а также использоваться при разработке индивидуализированных подходов к терапии аденомиоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов А.С., Попов А.А. Аденомиоз: современные аспекты диагностики и лечения // Акушерство и гинекология. – 2020. – №6. – С. 20–25.

2. Безус Н.В., Плиско И.В. Цитокиновый профиль у пациенток с аденомиозом и хроническим воспалением матки // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, №2. – С. 55–61.

3. Гетманская И.Н., Муртазалиева Д.А. Роль иммунных механизмов в патогенезе аденомиоза // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, №1. – С. 34–40.

4. Дубовицкая Н.Ю. Роль провоспалительных цитокинов в развитии бесплодия при эндометриозе и аденомиозе // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – №3. – С. 76–80.

5. Кулаков В.И., Сидорова И.С. Иммунные аспекты патогенеза аденомиоза // Гинекология. – 2017. – Т. 19, №5. – С. 12–16.

6. Медведев М.Ф., Сухих Г.Т. Цитокины в репродуктивной медицине: значение и перспективы применения // Российский журнал акушерства и гинекологии. – 2020. – №4. – С. 10–15.

7. Морозова Т. Ю., Калинина Е. В. Цитокины и хемокины в репродуктивной медицине // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 1. – С. 17–23.

8. Огай В.А. Хемокины и их роль в патогенезе гинекологических заболеваний // Вестник акушерства и гинекологии. – 2022. – №1. – С. 45–50.