МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСНОВНЫХ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Атаева Фарзона Нуриддиновна – Ph.D.
Самаркандский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Цель работы. *Изучить содержание основных медиаторов воспаления у женщин с наружным генитальным эндометриозом до и после хирургического лечения с применением иммунотропного препарата.*

Материал и методы исследования*. Обследованы 64 женщины с верифицированным при лапароскопии наружным генитальным эндометриозом. Контрольную группу составили 25 женщин для сравнения и описания результатов изучения содержания цитокинов в крови до и после хирургического лечения. Проанализированы сывороточные концентрации ИЛ-1 бетта, ИЛ-2 и ИЛ-8.*

Полученные результаты исследований и их обсуждение. У женщин с наружным генитальным эндометриозом до и после хирургического лечения наблюдается достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 бетта в 1,5 раза и ИЛ-8 в 1,3 раза на фоне снижения ИЛ-2 в 1,6 раз при сравнении со значениями до хирургического вмешательства. После хирургического лечения у женщин с наружным генитальным эндометриозом с применением рекомбинантного Интерлейкина – 2 выявлено снижение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1 бетта в 1,8 раз, и ИЛ-8 - в 2,1 раза, что указывает на противовоспалительный эффект лекарственного препарата «Ронколейкин», а также отмечается достоверное повышение ИЛ-2 в 1,6 раза.

Ключевые слова: *наружный генитальный эндометриоз, цитокины, интерлейкины, медиаторы воспаления, эндометриоз.*

STUDY OF THE CONTENT OF MAJOR INFLAMMATORY MEDIATORS IN WOMEN WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS AFTER SURGICAL TREATMENT

Atayeva Farzona Nuriddinovna – Ph.D.
Samarkand state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Objective. *This study aims to investigate the levels of key inflammatory mediators in women with external genital endometriosis before and after surgical treatment with the use of an immunotropic drug.*

Materials and Methods. *A total of 64 women with laparoscopically confirmed external genital endometriosis were examined. A control group of 25 women was formed for comparison. Serum levels of IL-1β, IL-2, and IL-8 were analyzed before and after surgery.*

Results and Discussion. *In women with external genital endometriosis, significantly elevated levels of pro-inflammatory cytokines IL-1β (1.5 times) and IL-8 (1.3 times) were observed, while IL-2 levels decreased 1.6 times before surgery. After surgical treatment with the use of recombinant Interleukin-2, levels of IL-1β and IL-8 decreased 1.8 and 2.1 times respectively, indicating the anti-inflammatory effect of the drug Roncoleukin. IL-2 levels significantly increased 1.6 times.*

Keywords: *external genital endometriosis, cytokines, interleukins, inflammatory mediators, endometriosis.*

TASHQI GENITAL ENDOMETRIOZGA CHALINGAN AYOLLARDA JARROHLIK DAVOLASHDAN SO‘NG ASOSIY YALLIG‘LANISH MEDIATORLARI MIQDORINING O‘RGANILISHI

Atayeva Farzona Nuriddinovna – Ph.D.
Samarqand davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. Ishning maqsadi. *Tashqi genital endometrioz bilan og‘rigan ayollarda jarrohlik davolashdan oldin va keyin yallig‘lanish mediatorlari darajasini, ayniqsa immunotrop dori vositasidan foydalanilgan holda, o‘rganish.*

Materiallar va usullar. *Laparoskopik tekshiruv asosida tashxisi aniqlangan 64 nafar ayol tekshirildi. Taqqoslash uchun 25 nafar ayoldan iborat nazorat guruhi shakllantirildi. IL-1β, IL-2 va IL-8 sitokinlarining qondagi darajalari tahlil qilindi.*

Natijalar va muhokama. *Jarrohlikdan oldin IL-1β (1,5 baravar) va IL-8 (1,3 baravar) sitokinlari darajasi ortgani, IL-2 esa 1,6 baravarga kamaygani aniqlandi. Jarrohlikdan so'ng, rekombinant Interleykin-2 (Ronkoleykin) qo'llanilgan bemorlarda IL-1β 1,8 baravarga, IL-8 esa 2,1 baravarga kamaygani, IL-2 esa 1,6 baravarga oshgani kuzatildi. Bu holat dori vositasining yallig'lanishga qarshi samaradorligini ko'rsatadi.*

Kalit so'zlar: *tashqi genital endometrioz, sitokinlar, interleykinlar, yallig'lanish mediatorlari, endometrioz.*

Актуальность исследования. В последние годы отмечена тенденции к росту инфильтративных форм. В связи с выраженным спаечным процессом и наличием эндометриоидных инфильтратов, повышается риск осложнений при оперативном вмешательстве, которые могут привести к последующему длительному периоду реабилитации и дополнительным хирургическим пособиям [10,11]. Так, эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Среди пациенток с бесплодием и хроническим рецидивирующим болевым синдромом в области малого таза частота эндометриоза превышает 60%, а среди клинически здоровых женщин репродуктивного возраста обнаруживается у 2-17% [3,7].

В последние годы рост заболеваемости эндометриозом сопровождается резким омоложением контингента больных, увеличением доли распространенных форм, выраженным влиянием на репродуктивное здоровье женщин, повышением частоты бесплодия [6,12]. Известно, что рост заболеваемости связывают с ухудшением экологической обстановки и резким повышением роли стрессорных факторов, которые в совокупности крайне неблагоприятно влияют на нервную, эндокринную и иммунную системы женского организма [5].

Известно, что каждая 3-я пациентка, обращающаяся в центр вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), имеет наружный генитальный эндометриоз [7]. Однако, лечение бесплодия и других симптомов НГЭ, даже после комбинированной терапии остается серьезной задачей. Отдельного внимания заслуживает проблема восстановления репродуктивного здоровья у больных с наружным генитальным эндометриозом, которая до настоящего времени остается не решенной, в связи с этим дальнейший поиск эффективной терапии продолжает сохранять свою актуальность.

Среди наиболее спорных и нерешенных вопросов в гинекологии на современном этапе является оптимизация реабилитации репродуктивной функции после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза [5,9]. В настоящее время получены данные о значительной роли нарушений иммунитета в развитии НГЭ [2,9]. Углубленное изучение функциональной активности клеток иммунитета при наружном генитальном эндометриозе приобретает особое значение при решении вопроса о целесообразности назначения иммунокоррегирующей терапии и оценки ее эффективности. Известно, что особая роль в настоящее время принадлежит цитокиновой и антицитокиновой терапии в составе комплексного лечения эндометриоза, эффективность которой показана в онкологической практике и при других соматических заболеваниях, сопровождающихся дисфункциями иммунной системы.

В данной ситуации наиболее актуальным представляется изучение уровней про- и противовоспалительных цитокинов, которые играют важное значение в формировании и течении воспалительного процесса. В данной статье рассматривается возможность диагностической ценности диагностики и прогнозирования основных факторов системы воспаления, такие как про- и противовоспалительные факторы для неинвазивной диагностики заболевания. На основании представленных данных можно сделать вывод о необходимости комплексной оценки ряда цитокинов для более точного и своевременного определения течения заболевания. Так, было изучено состояние иммунитета, то есть, основных медиаторов иммунитета у женщин репродуктивного здоровья женщин до и после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза.

Материал и методы исследования. Было обследовано 64 женщины с верифицированным при лапароскопии наружным генитальным эндометриозом. Контрольную группу составили 25 женщин для сравнения и описания результатов изучения состояния основных медиаторов воспаления в периферической крови женщин, то есть, системный иммунитет до и после хирургического лечения при наружном генитальном эндометриозе. Так, проанализированы сывороточные концентрации основных медиаторов воспаления, то есть, цитокинов ИЛ-1 бетта, ИЛ-2 и ИЛ-8 у женщин до и после хирургического лечения с наружным генитальным эндометриозом. Для исследований был применен иммуноферментный анализ с применением тест-систем Вектор-Бест Новосибирск. Полученные результаты были подтвергнуты статистической обработке. Наборы реагентов представляют собой комплект, основными реагентами которого являются МКАт к исследуемым цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. Наборы предназначены для количественного определения человеческих цитокинов в сыворотке периферической крови и в биологических жидкостях. Измерение оптической плот-

ности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета при длине волны 450 нм методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat-Fax» (США). Наборы реагентов производства «Вектор-Бест», Новосибирск (РФ).

Полученные результаты исследований и их обсуждение. Известно, что данные иммунные маркеры являются значениями иммунного воспаления. Для этих целей проводили исследования цитокинов до и после хирургического лечения. Полученные результаты был сравнены между собой. Так, полученные результаты представлены в таблице 1, где показаны отличия в состоянии системной гуморальной иммунной системы у женщин с НГЭ до и после хирургического лечения. В группе женщин с НГЭ после хирургического вмешательства отмечается достоверное повышение в сыворотке периферической крови провоспалительных цитокинов, таких как, ИЛ-1 бетта, ИЛ-8 на фоне снижения ИЛ-2. Отмечено, что ИЛ-1 бетта был повышен после лечения в 1,5 раз, ИЛ-8 – в 1,3 раза, а ИЛ-2 подавлен в 1,6 раз по сравнению с данными женщин до хирургического вмешательства ($p<0,05$). Как видно, результаты оказались достоверными. Отсюда следует, что маркеры воспаления, которые являются неспецифическими маркерами иммунитета достоверно повышены при сравнении с данными нормы. Причем, следует отметить, что такое повышение скорее всего свидетельствует об активации компенсаторных факторов иммунитета, что выражается в повышении воспалительного потенциала [3,6]. Понятно, что такая картина, часто может привести к рецидиву заболевания, которая со временем обязательно проявится клинически. Свидетельством этому является отсутствие субъективных и объективных данных женщин о наличии каких-либо воспалительных на начальных этапах оперативного вмешательства.

Таблица 1.

Состояние медиаторов воспаления у женщин после хирургического вмешательства, M±m, пг/мл

Группы обследованных	ИЛ-1 бетта	ИЛ-8	ИЛ-2
Женщины до лечения	7,75±1,44	11,31±0,24	5,96±0,72
Женщины после лечения	13,82±0,16*	16,23±1,27*	3,73±0,16*

***Примечание:** * - достоверность различий между группами*

Видно из таблицы, что после оперативного вмешательства наблюдается повышение ИЛ-1 бетта и ИЛ-8 на фоне снижения уровня ИЛ-2. Известно, что именно ИЛ-1 бетта и ИЛ-8 являются самыми ключевыми и немедленными медиаторами воспаления, немедленная реакция которых активирует защитные силы организма, тем самым повышая воспалительный потенциал, с которым иммунная система должна быстро справиться. Однако, это не всегда происходит, все зависит от индивидуального состояния иммунной системы человека.

Следует отметить, что цитокины рассматриваются в литературе как низкомолекулярные белки, которые продуцируются иммунными клетками различных типов и являются медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе. Они тесно взаимосвязанны между собой, образуют единую и цельную систему – цитокиновую сеть, это про про- и противовоспалительные цитокины, которые принимают активное участие в формировании и прогрессировании компенсаторных и защитных состояниях [3,8].

Так, как показано выше, нами изучены сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-8). Показано, что после оперативного вмешательства наблюдается достоверное повышение изученных провоспалительных цитокинов, что свидетельствует не о развитии воспалительного процесса, а больше об активации компенсаторных способностей организма, которые в итоге могут привести к развитию воспаления местного и системного [1,9].

Следует отметить, что ИЛ-1β является ключевым провоспалительным цитокином, который продуцируется макрофагами и фагоцитами, то есть, основными неспецифическими клетками иммунной системы. Так, ИЛ-1β инициирует и регулирует защитные и воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т - и В - лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы [3,5]. Именно для ИЛ-1β характерен запуск реакции воспалительно-регуляторного каскада, а также стимуляция макрофагов и синтез других цитокинов, играющих важное значение в механизмах компенсации и воспаления [4].

Интерлейкин 8 (ИЛ-8) является одним из основных провоспалительных цитокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками [9]. Играет важную роль в системе врождённого иммунитета. выступая в качестве хемоаттрактанта для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, является ключевым индуктором острой воспалительной реакции. Местное действие ИЛ-8 приводит к повышению проникновения активированных макрофагов, что способствует компенсации и адаптации организма [11]. ИЛ-8 является одним

из стимуляторов ангиогенеза [11]. Как было сказано выше, нами не выявлен чрезмерно высокие уровни медиаторов воспаления, что указывает на возможность возникновения нежелательных иммунопатологических процессов, способствующих развитию оксидативного стресса, воспаления.

Таким образом, нами выявлено, что системный иммунный ответ после оперативного вмешательства охарактеризовался достоверным повышением в сыворотке периферической крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1 бетта и ИЛ-8 на фоне достоверного подавления ИЛ-2. При этом, ИЛ-1 бетта был повышен после лечения в 1,5 раз, ИЛ-8 – в 1,3 раза, а ИЛ-2 подавлен в 1,6 раз по сравнению с данными женщин до хирургического вмешательства. Оба изученных цитокинов являются ключевыми медиаторами системного воспаления. При этом, ИЛ-1β является ключевым провоспалительным цитокином, который инициирует и регулирует защитные и воспалительные, иммунные процессы, а ИЛ-8 также является одним из основных провоспалительных цитокинов и играет важную роль в системе врождённого иммунитета, и приводит к активации клеток иммунитета, являясь стимулятором ангиогенеза, способствующего развитию оксидативного стресса и воспаления.

Далее проведено изучение состояния основных медиаторов воспаления в периферической крови у женщин после хирургического лечения при наружном генитальном эндометриозе. Так, в группе женщин с НГЭ после хирургического вмешательства применением лекарственного препарата «Ронколейкин», при этом отмечается достоверное снижение воспалительного потенциала системного иммунитета, что выражается в снижении в сыворотке крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1 бетта и ИЛ-8, причем отмечается достоверное повышение ИЛ-2. Наблюдается, что ИЛ-1 бетта снижен в данной опытной группе женщин в 1,8 раз, ИЛ-8 – в 2,1 раза, что указывается на противовоспалительный эффект лекарственного препарата в сочетании с радонотерапией. А вот концентрация ИЛ-2 в сыворотке периферической крови повысился в 1,6 раз по сравнению с данными женщин после традиционной хирургической терапии ($p<0,05$). Видно, что результаты оказались достоверными. Причем, следует отметить, что наблюдаемое подавление основных медиаторов воспаления может обосновать улучшение клинического состояния женщин, снижения температуры тела, слабости, обще утомляемости. После оперативного вмешательства с применением лекарственного препарата наблюдается снижение системного воспаления, который сопровождается повышением ИЛ-2, который как известно, является выраженным иммуномодулирующим цитокином, который вырабатывается в основном Т- и В-лимфоцитами, то есть, клетками адаптивного иммунитета.

Известно, что именно ИЛ-1 бетта и ИЛ-8 являются самыми ключевыми и немедленными медиаторами воспаления, а ИЛ-2 является медиатором подавления воспаления и иммунокоррекции. Следовательно, наблюдается благоприятный лечебный эффект на систему иммунитета, что можно обосновать повышением ИЛ-2 на фоне подавления ИЛ-1 бетта и ИЛ-8, которые являются выраженными маркерами воспаления.

Таким образом, выявлено, что системный иммунный ответ после оперативного вмешательства с применением лекарственного препарата Ронколейкин охарактеризовался достоверным повышением в сыворотке периферической крови ИЛ-2 на фоне снижения ИЛ-1 бетта и ИЛ-8. Наблюдается, что ИЛ-1 бетта снижен в данной опытной группе женщин в 1,8 раз, ИЛ-8 – в 2,1 раза, что указывает на противовоспалительный эффект лекарственного препарата. А вот концентрация ИЛ-2 в сыворотке периферической крови повысился в 1,6 раз по сравнению с данными женщин после хирургического вмешательства. Оба изученных цитокинов ИЛ-1 бетта и ИЛ-8 являются ключевыми медиаторами системного воспаления, применение Ронколейкина способствовало подавлению воспаления путем снижения активации клеток иммунитета, подавления стимуляции ангиогенеза, оксидативного стресса, и, следовательно, системного воспаления.

Так, благодаря современным достижениям фундаментальной и прикладной иммунологии, молекулярной биологии и биотехнологиям, появились новые биологически значимые маркеры физиологических и патологических процессов, которые могут помочь в работе практикующего врача акушер-гинеколога. Речь идет о возможности проведения диагностики, лечении и прогнозировании воспалительных процессов в области репродуктивных органов. Все эти изыскания влияют на дальнейшие этапы наблюдения и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза [1,5].

Следовательно, в данной статье описаны два основных факторов иммунной системы, отвечающие за проявления воспалительного потенциала организма. Это система цитокинов, то есть исследования поведения ключевого цитокины ИЛ-1 бетта, и важного хемокина иммунитета – ИЛ-8. И влияние иммуномодулятора, то есть, ИЛ-2, который является ярким представителем иммунокорректоров иммунитета, особенно адаптивного иммунитета.

Таким образом, выявлено, что системный иммунный ответ после оперативного вмешательства охарактеризовался достоверным повышением в сыворотке периферической крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1 бетта и ИЛ-8 на

фоне достоверного подавления ИЛ-2. При этом, ИЛ-1 бетта был повышен после лечения в 1,5 раз, ИЛ-8 – в 1,3 раза, а ИЛ-2 подавлен в 1,6 раз по сравнению с данными женщин до хирургического вмешательства. Оба изученных цитокинов являются ключевыми медиаторами системного воспаления. При этом, ИЛ-1β является ключевым провоспалительным цитокином, который инициирует и регулирует защитные и воспалительные, иммунные процессы, а ИЛ-8 также является одним из основных провоспалительных цитокинов и играет важную роль в системе врождённого иммунитета, и приводит к активации клеток иммунитета, являясь стимулятором ангиогенеза, способствующего развитию оксидативного стресса и воспаления.

Более того, выявлено, что системный иммунный ответ после оперативного вмешательства с применением лекарственного препарата Ронколейкин охарактеризовался достоверным повышением в сыворотке периферической крови ИЛ-2 на фоне снижения ИЛ-1 бетта и ИЛ-8. Наблюдается, что ИЛ-1 бетта снижен в данной опытной группе женщин в 1,8 раз, ИЛ-8 – в 2,1 раза, что указывает на противовоспалительный эффект лекарственного препарата. А вот концентрация ИЛ-2 в сыворотке периферической крови повысился в 1,6 раз по сравнению с данными женщин после хирургического вмешательства.

Выводы. Изучение сывороточных концентраций основных медиаторов воспаления показало, что у женщин с наружным генитальным эндометриозом до и после хирургического лечения наблюдается достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 бетта в 1,5 раза и ИЛ-8 в 1,3 раза на фоне снижения ИЛ-2 в 1,6 раз по сравнению со значениями до хирургического вмешательства, что свидетельствует о выраженном провоспалительном потенциале иммунитета. После хирургического лечения у женщин с наружным генитальным эндометриозом с применением рекомбинантного Интерлейкина – 2 выявлено снижение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1 бетта в 1,8 раз, и ИЛ-8 - в 2,1 раза, что указывает на противовоспалительный эффект лекарственного препарата «Ронколейкин», а также отмечается достоверное повышение ИЛ-2 в 1,6 раза. Выявлено улучшение клинического состояния женщин, снижения температуры тела, исчезновения слабости, общей утомляемости. Выявлен выраженный иммуномодулирующий эффект лекарственного препарата «Ронколейкин».

ЛИТЕРАТУРА

1. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. - Т. 2. - № 3 -С. 20-35.

2. Додхоева М. Ф., Юлдошева М. У. Реабилитация и диспансеризация женщин после абдоминального родоразрешения //Вестник Авиценны. – 2016. – №. 2 (67).

3. Bedaiwy M. A., Alfaraj S., Yong P., Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis // Fertil Steril. 2017; 107: 555.

4. Chou C. H. et al. Divergent endometrial inflammatory cytokine expression at peri-implantation period and after the stimulation by copper intrauterine device //Scientific reports. – 2015. – Т. 5. – С. 15157.

5. Colwill A. C. et al. Six-week retention after postplacental copper intrauterine device placement //Contraception. – 2018. – Т. 97. – №. 3. – С. 215-218.

6. Goldfien G. A. et al. Progestin-containing contraceptives alter expression of host defense-related genes of the endometrium and cervix //Reproductive Sciences. – 2015. – Т. 22. – №. 7. – С. 814-828.

7. Gonzalez J. et al. Ultrasound location of intrauterine devices placed at cesarean section over the first year postpartum //Contraception. – 2020.

8. Grimes D. A. et al. Immediate post-partum insertion of intrauterine devices //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – №. 5.

9. Hochmuller J. T. et al. Expulsion rate of intrauterine device: mediate vs. immediate puerperium period //Journal of the Turkish German Gynecological Association. – 2020. – Т. 21. – №. 3. – С. 143.

10. Michel K. G. et al. Effect of hormonal contraception on the function of plasmacytoid dendritic cells and distribution of immune cell populations in the female reproductive tract //Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). – 2015. – Т. 68. – №. 5. – С. 511.

11. Unal C. et al. Comparison of expulsions following intracesarean placement of an innovative frameless copper-releasing IUD (Gyn-CS®) versus the TCu380A: A randomized trial //Contraception. – 2018. – Т. 98. – №. 2. – С. 135-140.

12. Upmanyu P., Kanhere A. Acceptance of methods of family planning in patients undergoing repeat caesarean section //International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. – 2016. – Т. 5. – №. 4. – С. 976-9.