

УДК 618.1:612.014

АКТИВНОСТЬ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

С.Ш. Сулайманова, А.О. Атыканов

Представлены данные активности цитокиновой системы на примере интерлейкинов у женщин с генитальным эндометриозом. Показано, что генитальный эндометриоз протекает на фоне активации провоспалительных интерлейкинов 1 β и 6 и снижения противовоспалительного интерлейкина 4.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз; аденомиоз; наружный генитальный эндометриоз; цитокины; интерлейкины.

THE ACTIVITY OF CYTOKINES IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS

S.Sh. Sulaimanova, A.O. Atykanov

The article presents the activity of cytokine system, on example of interleukins, in women with genital endometriosis. It demonstrated that genital endometriosis occurs on a background of activation of interleukins 1 and decreases of anti-inflammatory interleukins 4.

Keywords: genital endometriosis; adenomyosis; external genital endometriosis; cytokines; interleukins.

Иммунологическим аспектам генитального эндометриоза (ГЭ) уделяется большое внимание, так как нарушение надзорных функций иммунной системы приводит к изменению регулирующих процессов пролиферации клеток. Эти изменения могут быть как наследственно обусловленными, так и развивающимися при эндометриозе или мутациях соответствующих генов в течение жизни [1, 2]. При развитии эндометриоза происходит локальное либо системное снижение иммунных механизмов. В этой связи относительно новым объектом исследования ГЭ является изучение продукции и накопления цитокинов, которые влияют на процессы пролиферации, дифференцировки различных клеток [3, 4].

Изменение синтеза и выделение цитокинов может быть не только причиной нарушения иммунопоза, но и влиять прямо и опосредованно на процессы пролиферации и программированной гибели клеток [5, 6]. При анализе молекулярных основ развития ГЭ относительная роль цитокинов пока остается неясной, а также являются спорными аспекты сочетанной патологии эндометриоза с другими нозологическими формами (лейомиомы, кистозные изменения яичников, трубно-перитонеальные формы бесплодия и др.). Все это обусловило необходимость настоящих исследований.

Цель работы – определить активность цитокиновой системы в крови при ГЭ у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы исследования. Объектом исследования явились 140 женщин репродуктивного возраста, которые были подразделены на контрольные и клинические группы. Контрольные группы составили 20 здоровых женщин (I контрольная группа); 36 женщин с хроническим сальпингоофоритом (II контрольная группа). Клинические группы состояли из 84 женщин с ГЭ, из которых 38 женщин с аденомиозом (I клиническая группа); 46 женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) (II клиническая группа).

Диагноз женщин клинической группы верифицировался на основании общеклинических данных, ультразвуковых исследований органов малого таза, гистероскопии, диагностической лапароскопии. Определение содержания интерлейкинов (ИЛ) – 1 β , -4, -6 в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа на анализаторе “Мультискан” наборами фирмы “ВЕКТОР-БЕСТ” (Россия). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы “Statistik-6.0”

Результаты и обсуждение. Как видно из данных таблицы 1, у женщин II контрольной группы относительно I контрольной группы отмечается незначительное, но значимое повышение в крови ИЛ-1 β ($P < 0,05$), а значения ИЛ-4 и ИЛ-6 не достигают достоверных значений ($P < 0,05$). У женщин I клинической группы, по сравнению с контрольными группами, в показателях ИЛ наблюдается значимое

Таблица 1 – Показатели цитокинов в плазме крови у женщин с ГЭ

| Анализируемая группа | Статистические показатели | Анализируемые показатели | | |
|---------------------------|-----------------------------------|---|--|--|
| | | ИЛ-1 β , ПГ/мл | ИЛ-4, ПГ/мл | ИЛ-6, ПГ/мл |
| 1. I контрольная, n = 20 | M \pm m | 1,71 0,11 | 1,56 0,147 | 2,454 0,201 |
| 2. II контрольная, n = 36 | M \pm m P2-1 | 3,08 0,33 < 0,05 | 1,161 0,161 < 0,05 | 3,12 0,38 < 0,05 |
| 3. I клиническая, n = 38 | M \pm m P3-1 P3-2 | 5,64 0,336 < 0,01 < 0,05 | 0,946 0,091 < 0,05 < 0,05 | 19,36 2,7 < 0,001 < 0,001 |
| 4. II клиническая, n = 38 | M \pm m P4-1 P4-2 P4-3 | 6,43 0,378 < 0,01 < 0,05 > 0,05 | 0,789 0,082 < 0,05 < 0,05 > 0,05 | 32,9 3,46 < 0,001 < 0,001 < 0,01 |

повышение в крови ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($P < 0,05$ – $P < 0,001$), а также незначительное, но достоверное снижение ИЛ-4 ($P < 0,05$). Во II клинической группе наблюдается аналогичная картина динамики изменений концентрации ИЛ относительно контрольных значений ($P < 0,05$ – $P < 0,01$). По сравнению с данными I клинической группы наблюдается более высокая концентрация ИЛ-6 ($P < 0,01$), а значения ИЛ-1 β и ИЛ-4 не достигают значимых изменений ($P > 0,05$). Как видно из представленных данных, наибольшие изменения в показателях цитокинов претерпевает содержание ИЛ-6, который при аденомиозе превышает значение I контрольной группы в 8 раз, а при НГЭ – в 13 раз.

Следует отметить, что цитокины вместе с гормонами и нейромедиаторами составляют основу химической сигнализации, путем которой регулируются морфогенез и регенерация тканей. Активация противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) при эндометриозе приводит к активации фагоцитов, их миграции в слизистую матки, а также к высвобождению медиаторов воспаления – производных липидов, простагландина E2, тромбоксанов и фактора активации тромбоцитов. Кроме этого они прямо или опосредованно вызывают расширение артериол, синтез адгезивных гликопротеидов, активизацию Т- и В-лимфоцитов. Активация ИЛ-1 β у женщин с ГЭ приводит к изменению центральной нервной системы и эндокринной системы, за счет активации системы “гипоталамус – гипофиз – надпочечники”, высвобождением аргинин-вазопрессина. В то же время он инактивирует секрецию пролактинина, снижает секрецию гонадолиберина и половых гормонов, т. е. под влиянием ИЛ-1 β происходит предупреждение избыточной

активации иммунной системы. Значительное повышение ИЛ-6 приводит к нарушению синтеза и секреции печенью белков острой фазы воспаления, что будет способствовать их пролиферации в продуцирующие антитела. Степень подъема уровня ИЛ-6 в плазме крови, по всей видимости, соответствует тяжести пролиферации эндометриодных очагов у женщин клинической группы. Снижение содержания в плазме ИЛ-4 у женщин с ГЭ свидетельствует о снижении и напряжении компенсаторных механизмов со стороны иммунной системы, а повышение активации ИЛ-4 подавляет освобождение цитокинов воспаления и простагландинов из активированных моноцитов, продукцию гамма-интерферона.

Вместе с тем надо принимать во внимание, что развитие эндометриоза возможно не только в результате разрастания клеток эндометриозной ткани, но и вследствие нарушения механизмов их запрограммированной гибели – апоптоза, в которой цитокиновая система играет важную роль. Нарушение соотношения процессов пролиферации и апоптоза, регулирующих в норме клеточный гомеостаз, может привести к неконтролируемому размножению клеток эндометрия.

Таким образом, нарушение баланса между про- и противовоспалительными интерлейкинами приводит к активации механизмов развития эндометриодных очагов у женщин с ГЭ.

Литература

1. Баранов В.С. Генетические аспекты профилактики и лечения эндометриоза / В.С. Баранова, Т.Э. Ивашенко, Н.Ю. Швед и др. // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. 2004. Вып. 5. 160 с.

2. *Murphy A.A.* Clinical aspects of endometriosis / A.A. Murphy // *Ann N. Y. Acad Sci.* 2002. Mar. 955. P. 1–10.
3. *Dong M.* Increased nitric oxide in peritoneal fluid from women with idiopathic infertility and endometriosis / Dong M., Shi Y., Cheng Q et al. // *Journal of reproductive medicine.* 2001. Vol. 46. P. 887–891.
4. *Polak G.* Total antioxidant status of peritoneal fluid in infertile women / G. Polak // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* 2001. Vol. 94. P. 261–266.
5. *Kao S.H.* Oxidative damage and mitochondrial DNA mutations with endometriosis / S.H. Kao, H.C. Huans, B.H. Hsieh et al. // *Annals of the New-York Academy of Sciences.* 2005. Vol. 10. P. 182–194.
6. *Wu Y.* Nitric oxide synthesis is increased in the endometrial tissue of women with endometriosis / Y. Wu, R.K. Sharma, T. Falcome et al. // *Human Reproduction.* 2003. Vol. 18. P. 2168–2671.