

УДК: 618.14:612.017:612.6

ИММУННЫЙ ПРОФИЛЬ КАК МАРКЕР НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

Мусаходжаева Д.А.¹, Азизова З.Ш.¹, Рустамова Н.Б.¹, Маннобжонов П.Б.¹, Магзумова Н.М.², Исмаилова Д.У.³, Шаикрамова Н.Х.⁴

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

²Ташкентский государственный медицинский университет,

³Ургенчский государственный медицинский институт,

⁴Республиканский центр повышения квалификации медицинских работников МЗ РУз

XULOSA

Adenomioz bu, endometriyal to'qimaning miometriyga kirib borishi, surunkali yallig'lanish va reproduktiv funktsiyaning buzilishi bilan tavsiflanadigan, gormonlarga bog'liq keng tarqalgan ginekologik kasallikdir. Adenomioz bilan bog'liq bepustlikda immune mexanizmlar yetarlicha o'rganilmaganligi, mazkur yo'nalishda maqsadli tadqiqotlar o'tkazishni dolzarb etadi.

Ushbu tadqiqotning maqsadi – reproduktiv holatga qarab adenomioz tashhisi ayollarda qon zardobidagi yallig'lanishni chaqiruvchi 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 tashhisi bilan (23 nafari fertiliteti saqlangan, 18 nafari birlamchi bepust), 25 nafari esa 25–35 yoshlik 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 kamayganiniko'rsatdi. Ushbu molekular adenomioz rivojlanishi va prognozini baholashda potensial biobelgi (biomarker) sifatida qaralishi mumkin.

Kalit so'zlar: adenomioz, bepustlik, sitokinlar, xemokinlar, immune javob, reproduktiv salomatlik.

SUMMARY

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. 66 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.

Keywords: 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].

ЦЕЛЮЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ явилась оценка особенностей сыровоточного уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов у женщин с аденомиозом в зависимости от репродуктивного статуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование была включена 41 женщина репродуктивного возраста (25 - 35 лет), находившаяся 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 сыровотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов АО «БЕКТОР-БЕСТ» (Россия) и «БиоХимМак» (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 И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 патогномичные 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-1 β , 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 (табл.).

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, 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-1 β и TNF- α , что поддерживает хроническое воспаление в очаге патологии [7]. IL-6 стимулирует продукцию белков острой фазы, усиливает дифференцировку В-лимфоцитов и способствует сдвигу Т-клеточного иммунного ответа в сторону Th1, снижая регулятор-

ную 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].

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 ($p > 0,05 - 0,001$).

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 аденомиозом наблюдалась тенденция к снижению концентрации IP-10, в то время как у женщин с бесплодием уровень данного цитокина был достоверно ниже значений контрольной группы ($92,5 \pm 4,28$ пг/мл против $110,61 \pm 7,18$ 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 эндометриальной 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 ($6,15 \pm 1,45$ пг/мл при фертильности и $4,30 \pm 1,57$ пг/мл при бесплодии) по сравнению с данными контрольной группы ($9,24 \pm 1,89$ 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 врожденного 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

1. 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 врожденного иммунного ответа, хронического воспаления и возможной гормонорезистентности.

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

3. 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.
 9. Шевченко И.В., Орлова М.С. Иммунологическая дисрегуляция при аденомиозе и бесплодии: молекулярные механизмы // Медицинский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 23, №2. – С. 22–28.

УДК: 618.14-006.36-089

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМАХ СОЧЕТАНИЯ МИОМЫ МАТКИ И ЭНДОМЕТРИОЗА (ОБЗОР)

Мусаходжаева Д.А.¹, Исанбаева Л.М.², Азизова З.Ш.¹, Ишмуратова Л.Э.²,
Шаикрамова Н.И.², Рустамова Н.Б.¹, Маннобжонов П.Б.¹

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

²Республиканский центр повышения квалификации медицинских работников МЗ Руз

XULOSA

Bachadon miomasi va endometrioizning qo'shma kechishi zamonaviy akusherlik va ginekologik amaliyotning dolzarb va murakkab muammosidir. Bachadon miomasi va endometrioizning rivojlanishida immunitet tizimi asosiy rol o'ynaydi, chunki uning parametrlarini o'zgarishi kasallikning rivojlanishiga hissa qo'shadigan immunitet tanqisligini hosil qiladi.

Ushbu sharhning maqsadi bachadon miomasi va endometrioizning bir vaqtning o'zida kechishi paytida immunitet tizimidagi o'zgarishlar bo'yicha joriy ilmiy ma'lumotlarni tahlil qilish va umumlashtirishdir.

Materiallar va usullar. Ushbu sharhni tayyorlash uchun mioma va endometrioizning kombinatsiyalangan kursida immunitet tizimidagi o'zgarishlarni tavsiflovchi ilmiy nashrlar batafsil o'rganildi. Shu maqsadda PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar xalqaro ma'lumotlar bazalarida 2015 yildan 2025 yilgacha bo'lgan davrda manbalar bo'yicha qidiruv o'tkazildi.

Natijalar. Adabiyot ma'lumotlari mioma tugunlari va endometrioizlik o'choqlarini sinxron rivojlanishi va barqaror o'sishini ta'minlaydigan yagona immunopatogenetik «nuqsonlik doira» mavjudligini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: bachadon miomasi, endometrioiz, immune tizim, sitokinlar, qo'shma kechuvchi ginekologik patologiya.

SUMMARY

The combined course of uterine myoma and endometriosis is a relevant and complex problem of modern obstetric and gynecological practice. The immune system plays a key role in the development of uterine myoma and endometriosis, since changes in its parameters form an immunodeficiency that contributes to the progression of the disease.

The aim of the review is to analyze and summarize current data on changes in the immune system in the combined course of uterine myoma and endometriosis.

Materials and methods. To prepare this review, scientific publications describing changes in the immune system in the combined course of myoma and endometriosis were studied in detail. For this purpose, a search for sources was conducted in the international databases PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar for the period from 2015 to 2025.

Results. The literature data confirm the existence of a single immunopathogenetic «vicious circle» that ensures the synchronous development and stable growth of fibroid nodes and endometriosis foci.

Keywords: uterine fibroids, endometriosis, immune system, cytokines, combined gynecological pathology.