

- Kedves M., Hamar A., van der Goes M.C. et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*(2022) 81(1):20–33.
19. Nygaard G., Firestein G.S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes. *Nat Rev Rheumatol*(2020) 16 (6):316–33.
20. Rezuş E., Macovei L.A., Burlui A.M., Cardoneanu A., Rezuş C. Ischemic heart disease and rheumatoid arthritis-two conditions, the same background. *Life* (Basel)(2021) 11(10):1042.
21. Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis *Lancet* (2010) 376(9746):1094–108.
22. Taylor P.C., Atzeni F., Balsa A., Gossec L., Müller-Ladner U., Pope J. The key comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *J Clin Med* (2021) 10(3):509.
23. Wu R., Gao W., Yao K., Ge J. Roles of exosomes derived from immune cells in cardiovascular diseases. *Front Immunol* (2019) 10:648.

UDK: 618.14:612.017:612.6

ADENOMIOZDA SITOKINLAR REGULYATSIYASINING BUZILISHLARI

Musaxodjayeva D.A.¹, Azizova Z.Sh.¹, Rustamova N.B.¹, Mannobjonov P.B.¹, Magzumova N.M.², Ismoilova D.U.³, Shaikramova N.X.⁴

¹ O'z RFA Immunologiya va inson genomikasi instituti,

² Toshkent davlat tibbiyot universiteti,

³ Urganch davlat tibbiyot instituti,

⁴ O'zR SSV Respublika tibbiyot xodimlarining malakasini oshirish markazi, Toshkent, Urgench, O'zbekiston

РЕЗЮМЕ

Аденомиоз представляет собой распространённую гормонозависимую гинекологическую патологию, характеризующуюся инвазией эндометриальной 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 явилась оценка особенностей сыровоточного уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов у женщин с аденомиозом в зависимости от репродуктивного статуса.

Материал и методы. 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 сыровоточные 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.

SUMMARY

Adenomyosis is a common hormone-dependent gynecological disorder characterized by the invasion of endometrioid tissue into the myometrium, chronic inflammation, and impaired reproductive function. The immunological mechanisms underlying infertility in adenomyosis remain insufficiently studied, which determines the relevance of conducting targeted research.

Objective. To assess the features of serum levels of pro-inflammatory cytokines and chemokines in women with adenomyosis depending on their reproductive status.

Material and methods. The study included 66 women of reproductive age, among whom 41 patients were diagnosed with adenomyosis: 23 with preserved fertility and 18 with primary infertility. The control group consisted of 25 clinically healthy women of the same age range (25–35 years). Serum levels of MCP-1, IP-10, IL-6, and IL-2 were measured using the ELISA method.

Results. The obtained data showed a significant increase in MCP-1 and IL-6 levels, as well as a decrease in IP-10 and IL-2 levels in women with adenomyosis compared with the control group.

Conclusion. The identified molecules may be considered potential biomarkers of adenomyosis development.

Keywords: adenomyosis, infertility, cytokines, chemokines, immune response, reproductive health.

Ключевые слова: аденомиоз, бесплодие, цитокины, хемокины, иммунный ответ, репродуктивное здоровье.

Аденомиоз – bu ichki endometrioz shakli bo‘lib, endometrioid bezlarivastromaningmiometriyto‘qimasiga kirib borishi bilan namoyon bo‘ladi [1, 2]. Oxirgi yillarda olib borilgan tadqiqotlar adenomiozni nafaqat surunkali toz og‘rig‘i va menstrual funksiyaning buzilishi bilan, balki reproduktiv qobiliyatning pasayishiga sababchi bo‘luvchi muhim omil sifatida ham ko‘rsatmoqda [5]. Shu bilan birga, adenomioz bilan bog‘liq fertillikning buzilishiga olib keluvchi immunologik va patofiziologik mexanizmlar to‘liq o‘rganilmagan. Bu esa, ushbu sohada maqsadli tadqiqotlar olib borish va ayollarda reproduktiv disfunktsiyaning patogenezini chuqur o‘rganishga qaratilgan yangicha yondashuvlarni ishlab chiqish zarurligini anglatadi. Adenomioz patogenezida surunkali yallig‘lanish va immun tizimidagi disbalans asosiy rol o‘ynashi haqida dalillar tobora ko‘payib bormoqda. Eng yaqqol o‘zgarishlar sitokinlar tizimida kuzatiladi – bu molekullar tug‘ma va orttirilgan immunitetni muvofiqlashtirish, shuningdek angiogenez, apoptoz va to‘qimalarni qayta shakllantirish jarayonlarida ishtirok etadigan signal molekullaridir [10]. Yallig‘lanishga xos va regulator sitokinlar o‘rtasidagi muvozanatning buzilishi endometriyning patologik invaziyasi, fibroz shakllanishi hamda endometriy retseptorlarining sezuvchanligini pasayishiga olib kelishi mumkin, ayniqsa fertillik kamaygan holatlarda [3]. Adenomioz bilan bog‘liq immunologik o‘zgarishlarni o‘rganishda ayrim biologik molekullar alohida ahamiyat kasb etadi. Jumladan, MCP-1 – yallig‘lanish markaziga monotsitlar migratsiyasini rag‘batlantiruvchi xemokin; IP-10 (CXCL10) – interferon-gamma ta‘sirida sintezlanuvchi va Th1 hujayralarni jalb etuvchi muhim vositachi; IL-6 – yallig‘lanish jarayonlarining markaziy mediatori sifatida tanilgan; IL-2 esa T-hujayraviiy immun javobni nazorat qiluvchi asosiy sitokin hisoblanadi. Ushbu molekullarning o‘zaro ta‘siri va muvozanati adenomioz patogenezida hamda reproduktiv disfunktsiya rivojida muhim rol o‘ynashi mumkin [2, 8]. Ammo hozirgi kungacha adenomioz tashhisli ayollarda reproduktiv holati (fertil yoki bepust) bo‘yicha MCP-1, IP-10, IL-6 va IL-2 kabi mediatorlarning qon zardobidagi ko‘rsatkichlarini tizimli tahlil qilinganligi haqida yetarli ma‘lumotlar mavjud emas.

USHBU TADQIQOTNING MAQSADI - adenomioz tashhisi qo‘yilgan ayollarda reproduktiv holatiga bog‘liq holda qon zardobida yallig‘lanish xos sitokinlar va xemokinlar kontsentratsiyasining o‘zgarish dinamikasini tahlil qilishdan iborat bo‘ldi.

MATERIALLAR VA USULLARI

Ushbu tadqiqot doirasida Toshkent shahar 3-sonli shahar perinatal markazining akusherlik bo‘limida nazoratida bo‘lgan, reproduktiv yoshdagi (25–35 yosh) adenomioz tashhisi qo‘yilgan ayollar o‘rganildi. Adenomioz tashhisi bemorlarning klinik ko‘rinishi

hamda transvaginal ultratovush tekshiruvi natijalariga asoslangan holda qo‘yildi; zarur hollarda tashhis gistologik tekshiruv bilan tasdiqlandi. Tadqiqotga adenomioz tashhisi tasdiqlangan 41 nafar bemor ayol jalb etildi, shulardan 23 nafarida fertillik saqlangan, 18 nafari esa birlamchi bepustlik mavjud edi. Tekshirilgan ayollarning yoshi 25 yoshdan 35 yoshgacha bo‘lgan. Nazorat guruhini ginekologik patologiya alomatlariga ega bo‘lmagan va anamnezida tabiiy homiladorlik bo‘lgan reproduktiv yoshdagi 25 nafar klinik jihatdan sog‘lom ayollar tashkil etdi. Asosiy guruh ishtirokchilari reproduktiv statusga qarab ikki kichik guruhlariga ajratildi: fertillik saqlanganlar va birlamchi bepustlikka ega bo‘lganlar.

Tadqiqotga bachadon miomasi, tashqi endometrioz yoki boshqa yaqqol ginekologik patologiyalarning yo‘q bo‘lgan, hayz siklining muntazamligi hamda tadqiqotda qatnashishga yozma ravishda rozilik berganlar jalb qilindi.

Tadqiqotdan 25 yoshdan kichik va 35 yoshdan katta bo‘lgan ayollar, kichik chandiq soha a‘zolarining o‘tkir yoki surunkali yallig‘lanish kasalliklari, endokrin buzilishlar (jumladan, TPKS, giperprolaktinemiya), immun yoki autoimmun kasalliklari mavjud, tekshiruv paytida homilador bo‘lganlar, shuningdek tadqiqot boshlanishidan oldingi uch oy mobaynida gormonal dori vositalari, immunomodulyatorlar yoki sitostatik preparatlar qabul qilgan ayollar chiqarib tashlandi. Bundan tashqari, tadqiqotda qatnashishdan bosh tortgan yoki protokol talablariga javob bermagan ayollar ham tahlildan chiqarib tashlandi.

Immunologik tadqiqotlar O‘ZR FA Immunologiya va inson genomikasi institutining “Reproduksiya immunologiyasi” laboratoriyasida amalga oshirildi. MCP-1, IP-10, IL-6 va IL-2 konsentratsiyalarini aniqlash uchun qon zardobida immunoferment tahlil (ELISA) usuli qo‘llanildi. Tekshiruvlar Rossiyada ishlab chiqarilgan «VEKTOR-BEST» va «BioXimMak» aksiyadorlik jamiyatlarining reagentlaridan foydalangan holda, ishlab chiqaruvchi ko‘rsatmalarga muvofiq o‘tkazildi. Barcha natijalar variatsion statistika usullari yordamida batafsil statistika o‘tkazildi. Ma‘lumotlarni tahlil qilish uchun «BioStat LE 7.6.5» maxsus dasturi qo‘llanildi, u ko‘p omilli tahlillar va statistik gipotezalarni tekshirish imkonini beradi.

NATIJALAR VA ULARNING MUHOKAMASI

Adenomiozli bemorlarning asosiy shikoyatlari quyidagilar bo‘ldi: surunkali toz og‘rig‘i – 68,3%, dismenoreya – 63,4%, dispareuniya – 60,9%, va kontratsepsiya usullarisiz muntazam jinsiy hayotda homilador bo‘la olmaslik – 43,9%. Ultratovush tekshiruvda bemorlarning aksariyatida (97,4%) adenomiozga xos patognomonik belgilar (bachadon deviyasiyasi, shaklining o‘zgarishi, old va orqa devor

asimmetriyasi, diffuz yoki o'choqli geterotopiyalar, o'tish zonasining qalinligi o'zgarishi, endometriyning bazal qatlamidagi notekislik) aniqlangan.

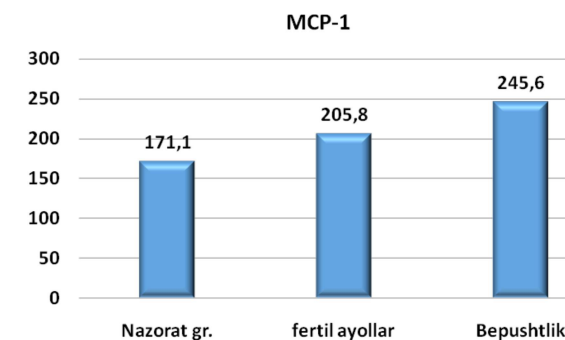
Immunologik tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatdiki, adenomiozli ayollarda MCP-1, IP-10, IL-6 va IL-2 darajalari nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada farq qiladi.

Olingan ma'lumotlar tahliliga ko'ra, fertilligi saqlangan ayollarda MCP-1 darajasi nazorat guruhidagidan ishonchli ravishda yuqori bo'lgan ($p < 0,05$), bepustlik bo'lgan bemorlarda esa MCP-1 darajasi nazorat ko'rsatkichlariga nisbatan deyarli 1,5 marta yuqori bo'lgan ($p < 0,01$) (1-rasm).

MCP-1 – bu CC-xemokinlar oilasiga mansub xemokin bo'lib, monotsitlar/makrofaglarining yallig'lanish o'chog'iga migratsiyasi va infiltratsiyasini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. U turli xil hujayralar – endoteliy hujayralari, fibroblastlar, makrofaglar va silliq mushak hujayralari tomonidan sintezlanadi. Bu jarayon

yallig'lanish chaqiruvchi signal – IL-1 β , TNF- α va LPS ta'sirida yuzaga keladi [5]. MCP-1 darajasining oshishi surunkali yallig'lanishning kuchayganini va miometriyda hujayraviy infiltratsiyaning ortganini bildiradi, ayniqsa, reproduktiv funksiyasi buzilgan ayollarda bu holat yaqqol namoyon bo'ladi.

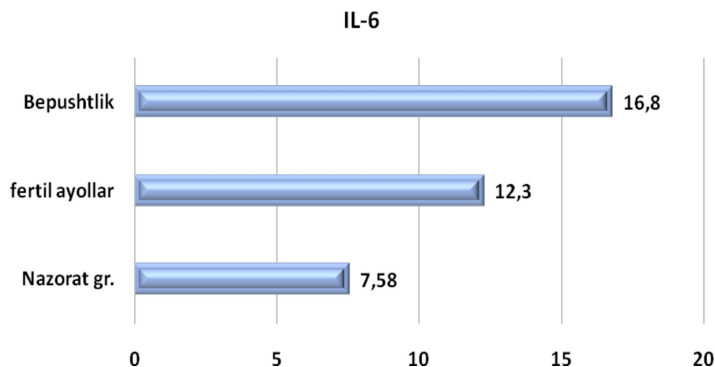
IL-6 darajasi adenomiozli barcha ayollarda oshgan holda kuzatildi. Biroq, eng yuqori ko'rsatkich bepustlik fonida kechayotgan adenomiozli ayollarda aniqlangan ($p < 0,001$) (rasm 2). Pleyotrop ta'sirga ega bo'lgan interleykin-6 yallig'lanish jarayonlarini rivojlantirish va saqlab turishda muhim rol o'ynaydi. Adenomioz holatida IL-6 endometriy stromasi va epiteliy hujayralari, shuningdek, miometriyga infiltratsiyalangan faollashtirilgan immun hujayralar tomonidan sintezlanadi. Uning ishlab chiqarilishi IL-1 β va TNF- α kabi yallig'lanishni chaqiruvchi stimullarning ta'sirida kuchayadi, bu esa patologik o'chog'dagi surunkali yallig'lanish holatini keltirib chiqaradi [7].



1-rasm. Tadqiqotdan o'tgan ayollarda MCP-1 darajasi.

IL-6 o'tkir faza oqsillarining ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi, B-limfotsitlarning differentsiatsiyasini kuchaytiradi va T-hujayrali immun javobning Th1 yo'nalishiga siljishiga yordam beradi, shu bilan birga Treg-hujayralarning regulyator faolligini pasaytiradi. Bu holat immun gomeostazning buzilishiga, angiogeneznig faollashuviga va adenomioz uchun

xos bo'lgan to'qimalarning qayta shakllanishiga olib keladi. Adenomiozli ayollarda IL-6 darajasining oshgan holatlari ayniqsa fertilligi buzilgan bemorlarda tez-tez uchraydi, bu esa uni salbiy reproduktiv prognozga ega bo'lgan holatlarda ehtimoliy immun belgisi sifatida ko'rib chiqishga asos bo'ladi [8].



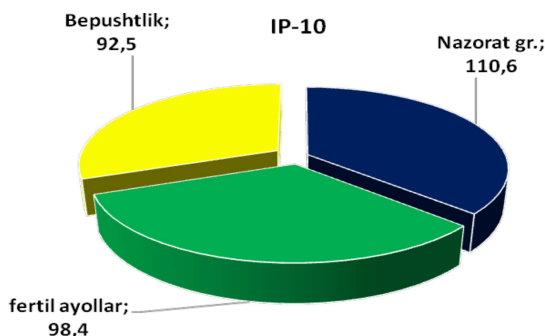
2-rasm. Tadqiqot ishtirokchilarida aniqlangan IL-6 ko'rsatkichlari.

IP-10 – bu yallig'lanishni kuchaytiruvchi xemokin bo'lib, u interferon- γ (IFN- γ) ta'siriga javoban ekspressiya qilinadi. U turli hujayralar – makrofaglar, dendrit hujayralari, endoteliy hujayralari, fibroblastlar va ayrim epiteliy hujayralar tomonidan yallig'lanish va virusli infeksiya sharoitida sintezlanadi [6]. Aniqlanishicha,

fertilligini saqlab qolgan adenomiozli bemorlarda IP-10 konsentratsiyasining kamayish tendensiyasi kuzatilgan, bepustlik ayollarda esa ushbu sitokin darajasi nazorat guruhiga nisbatan past bo'lgan ($92,5 \pm 4,28$ pg/ml ga nisbatan $110,61 \pm 7,18$ pg/ml; $p < 0,05$) (3-rasm). Olingan natijalar Th1-immunjavobning

susaygani va patologik vaskulyarizatsiya ustidan immun nazoratning zaiflashganini ko'rsatadi, bu esa kasallikning progressiyasiga yordam berishi mumkin. Olingan ma'lumotlar tahlili shuni ko'rsatdiki, adenomiozli bemorlarda IL-2 darajasining ishonchli pasayishi kuzatildi (fertilligi saqlangan ayollarda $6,15 \pm 1,45$ pg/ml, bepustlik bo'lganlarda esa $4,30 \pm 1,57$ pg/ml)

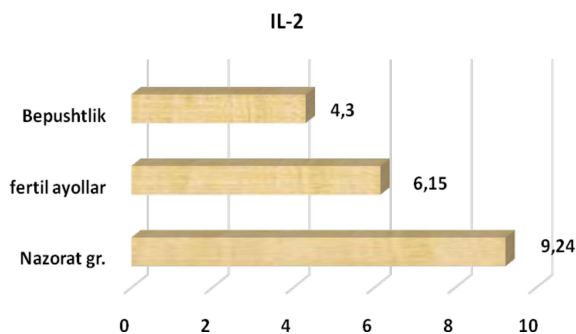
nazorat guruhiga nisbatan ($9,24 \pm 1,89$ pg/ml; $p < 0,001$). Bu esa hujayraviiy immunitet bo'g'inining susayganini ko'rsatadi (4 rasm). IL-2 yetishmovchiligi, ehtimol, sitotoksik nazoratning pasayishiga va endometriydagi patologik hujayralarning miometriyda saqlanib qolishi uchun qulay sharoitlarning yuzaga kelishiga yordam beradi.



3-rasm. IP-10 darajasining guruhlar bo'yicha taqqoslanishi.

IL-2 – bu hujayraviiy immun javobning asosiy sitokini bo'lib, u faollashtirilgan $CD4^+$ T-limfotsitlar (asosan Th1) tomonidan antigenga javoban ishlab chiqariladi. U T-limfotsitlarning ko'payishi va differensiyalashuvini

boshqaradi, NK-hujayralarni faollashtiradi, shuningdek, effektor T-hujayralar va regulyator T-hujayralar (Treg) o'rtasidagi muvozanatni ta'minlab, immun tolerantlik va immun nazoratni saqlab turadi [8].



4-rasm. Tadqiqot ishtirokchilarida IL-2 darajasi.

Adenomioz sharoitida IL-2 darajasining pasayishi T-hujayraviiy immun javobning susayganini, yallig'lanishga qarshi nazoratning zaiflashganini va endometrial to'qimalarning patologik ko'payishiga qarshi immun nazoratning yetarli emasligini anglatadi. Bu esa o'z navbatida yallig'lanishning surunkalashuvi va fertillikning pasayishiga olib keladi [9]. Shunday qilib, adenomiozda IL-2 darajasining pasayishi kasallik patogenezida va reproduktiv disfunktsiyada ishtirok etuvchi immun disregulyatsiya mexanizmlaridan biri sifatida qaraladi. Olingan natijalar adenomiozli ayollarda, ayniqsa, fertilligi buzilgan guruhda, yaqqol ifodalangan immun-yallig'lanish disbalansi mavjudligini ko'rsatadi. MCP-1 va IL-6 darajalarining oshishi tug'ma immun himoya mexanizmlarining faollashganini, shu bilan birga immun hujayralar infiltratsiyasining kuchayganini va fibroz o'zgarishlarning rivojlanishini aks ettiradi.

IP-10 darajasining pasayishi Th1 bilan bog'liq hujayraviiy immun javobning susayganini va angiogen jarayonlarning ustunligini ko'rsatadi, bu esa endometriyning reseptivligiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Bepusht bemorlarda IL-2 darajasining keskin kamayishi

T-hujayraviiy immun faoliyatning zaiflashganini va patologik to'qimalar ustidan immun nazoratning yetishmasligini aks ettiradi.

Xulosa qilib aytganda, adenomiozda aniqlangan sitokin va xemokin profili o'zgarishlari kasallik patogenezida immun mexanizmlarning ishtirokini hamda ularning reproduktiv funksiyaga ta'sirini tasdiqlaydi.

XULOSA:

1. Adenomiozli ayollarda xemokin va sitokin profilida nazorat guruhiga nisbatan sezilarli o'zgarishlar aniqlandi, bu esa immun yallig'lanishning tizimli faollashuvi, tug'ma immun javobning kuchaygani, surunkali yallig'lanish hamda ehtimoliy gormonal rezistentlik mavjudligini aks ettiradi.

2. Eng yaqqol immunologik o'zgarishlar fertilligi buzilgan bemorlarda kuzatildi, bu esa adenomiozda bepustlik patogenezida immun-yallig'lanish mexanizmlarining ishtirokini tasdiqlaydi.

3. O'rganilgan biomarkyerlar (MCP-1, IL-6, IP-10, IL-2) yallig'lanish faolligi va reproduktiv funksiyaning prognozi uchun potentsial biomarkyerlar sifatida qaralishi mumkin, shuningdek, adenomioz uchun

individualizatsiyalashgan davolash yondashuvlarini ishlab chiqishda qo'llanilishi mumkin.

ADABIYOTLAR

1. Арутюнов А.С., Попов А.А. Аденомиоз: современные аспекты диагностики и лечения // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – №6. – С. 20–25.
2. Абдурахманова, С., Каттаходжаева, М., Сулаймонова, Н., & Назарова, Д. (2021). Изменения про- и противовоспалительных цитокинов до и после лечения у женщин с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза. in *Library*, 19(3), 38–41. <https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/14877>.
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.
10. Philippe R. Koninckx, Anastasia Ussia, Lcyla Adamyan et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory // *J. Fertility and Sterility*. VolLl 11, Issue 2, Febr.2019, P.327-40