

УДК: 618.14:618.177-008.87-092
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.8

СТАН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ

М.О. Щербина, А.О. Чехунова

Харківський національний медичний університет
(м. Харків, Україна)

Резюме

Вступ. Аденоміоз є важливою проблемою сучасної гінекології, яка визиває значні порушення репродуктивної функції, призводить до інвадізації, порушення функцій суміжних органів, зниження якості життя жінок.

Мета дослідження: вивчити стан цитокінового профілю у хворих на аденоміоз.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 35 пацієнток, з яких – 20 (57,1 %) з аденоміозом I ступеня (основна група), контрольна група – 15 (42,9 %) здорових жінок. Визначали імуноферментним методом вміст кателіцидину (LL-37) та β -дефензину, IL-1 β , 4, 6, 10, 18, TFN- α , VEGF у сироватці крові, цервікальному слизу та матковому змиві. Для оцінки цитокінового дисбалансу використовували коефіцієнт співвідношення IL-1 β /IL-10, IL-6/IL-10, TFN- α /IL-10, IL-4/IFN- γ . У цервікальному слизу визначали методом ПЛР HSV-1,2, CMV. У периферичній крові – наявність специфічних IgM, IgG до HSV-1,2, CMV.

Результати дослідження. Проведене визначення ДНК збудників HSV1,2, CMV методом ПЛР аналізу цервікального слизу хворих на аденоміоз показало наявність моно-вірусної контамінації HSV1,2 та CMV в 40 % випадків. Причому HSV1,2 виявлявся в 1,7 рази частіше, ніж CMV ($p < 0,05$). Частка мікст-вірусної контамінації (HSV1,2+CMV) складала 20 %.

У 6 (30 %) хворих на аденоміоз виявлено підвищення титру IgG до HSV1,2, у 5 (25 %) – IgG до CMV. IgM до HSV1,2, CMV виявлено не було. При вивченні цитокінового профілю в сироватці крові хворих на аденоміоз виявлено статистично значуще підвищення рівня про- та протизапальних цитокінів. При чому проріст прозапальних цитокінів спостерігався менш значущий, а концентрація протизапальних цитокінів була значно більшою (IL-10), що свідчить про цитокіновий дисбаланс переважно за Th2.

Крім того, у жінок з аденоміозом у слизу цервікального каналу та матковому змиві спостерігається також підвищення концентрації про- та протизапальних цитокінів, причому динаміка корелювала з показниками в сироватці крові, ступень підвищення перевищувала показники в сироватці крові. Підвищення фактору ангіогенезу (VEGF) як в сироватці крові так і локально може сприяти активації зростання судин та ектопічного ендометрію. З одного боку, антимікробні пептиди знижуються у сироватці крові та більшою мірою локально (β -дефензин у цервікальному слизу: $384,5 \pm 39,1$ пг/мл, в матковому змиві $252,2 \pm 24,8$ пг/мл; у контрольній групі – $447,1 \pm 45,3$ пг/мл, $446,2 \pm 39,3$ пг/мл відповідно; LL-37 в цервікальному слизу – $41,5 \pm 4,3$ пг/мл, в матковому змиві – $67,2 \pm 6,8$ пг/мл, в контрольній групі – $62,2 \pm 6,1$ пг/мл; $71,1 \pm 7,5$ пг/мл відповідно) свідчать про погіршення місцевого імунітету, а накопичення прозапальних цитокінів сприяє проліферації. Цілком ймовірно, що ці імунні зміни через механізм епітеліально-мезенхімального переходу стимулюють міграцію клітин ендометрію до міометрія.

Висновки. Результати досліджень показали виражений дисбаланс цитокінового профілю у хворих на аденоміоз за наявності генітальної інфекції. Імунні порушення, які формуються на тлі вірусних збудників, можуть сприяти пенетрації ендометрію в міометрій та розвитку захворювання. Предметом подальших досліджень має стати пошук адекватних терапевтичних підходів, наповлених на регуляцію підвищеної проліферації та інвазії ендометрію.

Ключові слова: аденоміоз; цитокіни; антимікробні пептиди; цервікальний слиз; матковий змив.

Вступ

Генітальний ендометріоз займає третє місце у структурі гінекологічної патології та має тенденцію до зростання. Це багатофакторне захворювання, причини якого залишаються предметом багаточисельних наукових дискусій [11, 12].

В останні роки вивченню участі інфекції у виникненні ендометріюїдних вогнищ присвячена низка робіт. Orpelt P. та ін. (2009) розглянули можливість ініціюючу роль в внутрішньоматкової інфекції з подальшою активацією прозапальних шляхів та вродженого імунітету [4]. За даними Vestergaard A.L. та ін. (2010) у 10 % пацієнток з ендометріозом виявлено HPV в еутопічному ендометрії, при цьому в ектопічному ендометрії віруси не виявляли [5, 10]. У тканині ендометріюїдних вогнищ виявлено експресію ендегенних ретровірусів, зокрема, HERVs [9]. За даними літератури, в осередках

ендометріозу виявлено шигелли [6]. Вірусів групи герпесу в ендометріюїдних гетеротопіях виявлено не було, проте у більшості пацієнток відзначається підвищення титру антитіл до персистуючих вірусів, найчастіше до CMV та/або HSV1,2 типів [7, 9]. Вважається, що вірус простого герпесу є одним із пускових агентів виникнення ендометріозу [7]. На думку В.П. Лєскова та співавт. (1998) при ендометріозі розвивається недостатність переважно противірусного імунітету та порушення контролю над персистуючими вірусами [7].

Порушення місцевих імунних захисних механізмів є важливим чинником розвитку даної патології. Ключовими ефекторами при цьому є клітинні та гуморальні фактори системи вродженого імунітету, які забезпечують протимікробну резистентність, визначають швидкість перебігу репаративних процесів та запобігають розвитку

захворювання [14, 15]. Основними гуморальними факторами є цитокіни [17]. Дисбаланс між клітинними та гуморальними захисними факторами організму може позначитися на активності вроджених антимікробних реакцій, наприклад, синтезу антимікробних пептидів. До ключових антимікробних пептидів вродженого імунітету відносяться дефензини, кателіцидини, що мають антиінфекційні та протипухлинні властивості [9]. Зміна експресії антимікробних пептидів може відігравати роль у процесі інвазії ендометрію в міометрій через вплив на синтез та активність різних факторів росту, матриксних металопротеїназ [15, 16, 19, 21]. Дослідження вроджених антимікробних та цитокінових механізмів у хворих на аденоміоз у порівнянні зі здоровими жінками в літературі відсутні. Дослідження імунних факторів локально сприятиме розумінню особливостей механізмів мукозального імунітету у хворих на аденоміоз, дозволить своєчасно підібрати комплекс лікувальних заходів, що перешкоджають прогресуванню захворювання та зумовлює інтерес до досліджень у даному напрямку.

Мета дослідження: вивчити стан цитокінового профілю у хворих на аденоміоз.

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 35 пацієнок, із них 20 (57,1 %) з аденоміозом I ступеня (основна група), контрольну становили 15 (42,9 %) гінекологічно здорових жінок. Діагноз аденоміоз I ступеня поставлено на підставі застосування способу ранньої неінвазивної діагностики аденоміозу в ранню проліферативну фазу менструального циклу, що включає ультразвукову візуалізацію «перехідної зони» до 10 мм. Діагноз було верифіковано під час проведення лікувально-діагностичної гістероскопії з біопсійною резектоскопією ураженої ділянки, з гістологічним дослідженням ділянок міометрію. Перед проведенням гістероскопії отримували матковий змив за допомогою катетера Фолея. Під час гістероскопії проводили пайпель-біопсію ендометрію для ПЛР-діагностики. Дослідження цервікального слизу на наявність збудників генітальної інфекції виконували методом ПЛР з використанням тест-системи «АмпліСенс» та наборами реактивів для виявлення ДНК HSV1,2, CMV. Усім хворим проведено обстеження на наявність специфічних антитіл HSV1,2 та CMV – імуноглобуліни IgM, IgG. Рівні цитокінів (IL-1 β , 4, 6, 10, 18, TFN- α , IFN- γ , пг/мл) у сироватці крові, цервікальному слизу та матковому змиві визначали методом імуноферментного аналізу з використанням моноклональних антитіл («ВЕКТОР-БЕСТ», Росія). Для оцінки цитокінового дисбалансу використовували коефіцієнт співвідношення IL-1 β /IL-10, IL-6/IL-10, TFN- α /IL-10, IL-4/IFN- γ . Рівні антимікробних пептидів кателіцидину (LL-37), β -дефензину визначали методом ІФА на автоматичному аналізаторі з використанням набору реактивів фірми «Hycult Biotech human» (Нідерланди). Дослідження VEGV проводилося імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі за допомогою наборів фірми Bender Medsystems (Австрія) за стандартними протоколами.

Критеріями включення до дослідження була інформована згода пацієнок репродуктивного віку, наявність збудників генітальної інфекції. Критеріями виключення були відмова від участі у дослідженні, тяжка соматична патологія, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція, туберкульоз.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням пакета програм прикладного статистичного аналізу «Statgraf». Відмінності показників визначали за допомогою критерію Манна-Уїтні та визнавали статистично значущими при $p < 0,05$. При порівнянні між групами використано парний критерій Стьюдента.

Результати дослідження

Середній вік пацієнок становить $34,3 \pm 3,1$ років. 15 (75,0%) жінок основної групи вказували на обтяжливий сімейний гінекологічний анамнез (лейоміома матки, гіперплазія ендометрію). При аналізі характеристик менструального циклу відзначено раннє менархе (раніше 11 років), рясні та тривалі менструації зафіксовані у 13 (65,0%) обстежених, тривале (більше року) становлення циклу у 4 (20,0%) жінок. Отримані дані можуть свідчити про існуючу дисфункцію у системі регуляції репродуктивної системи, що вимагає відповідного дослідження цього контингенту хворих ще в пубертатному віці.

Із засобів контрацепції 5 (25,0 %) жінок використовували внутрішньоматкову систему (ВМК), перевагу гормональної контрацепції віддавали 4 (20,0 %) жінок. При аналізі репродуктивної функції виявлено, що з 11 (55,0%) пацієнок було проведено штучне переривання першої вагітності. У 6 (30,0 %) жінок були одні пологи. Багаторазове переривання вагітності (2-3 аборти та більше) проводилося 3 (15,0 %) пацієнткам. Таким чином, у більшості хворих на аденоміоз спостерігалася різна гінекологічна та соматична патологія, що в деяких випадках поєднувалася з осередками локальної інфекції та сприяла порушенню імунного і гормонального гомеостазу і мала вплив на перебіг захворювання.

У 9 (45,0%) жінок реєструвалися постабортні ускладнення (кровотечі, гнійно-септичні захворювання). 14 (70,0%) хворих вказували на перенесені запальні захворювання геніталій (вагініти, цервіцити, аднексити та ендометрити). Частота доброякісних захворювань шийки матки становить 60,0%. З екстрагенітальних захворювань найчастіше реєструвалися захворювання травної системи – 15 (75,0%) пацієнок. Друге місце за частотою належало хворобам органів дихання (хронічний тонзиліт, бронхіт, бронхіальна астма) – у 11 (55,0%) жінок.

У пацієнок контрольної групи менархе настало вчасно (13-14 років), порушень менструальної функції не зареєстровано. Аналіз репродуктивної функції показав помірну кількість вагітностей (1-2 в анамнезі). З екстрагенітальної патології – дитячі інфекції, часті ГРВІ.

Серед скарг та клінічної симптоматики найчастішими виявилися рясні, болючі та тривалі менструації у 16 (80,0 %) жінок основної групи. Хронічний тазовий біль реєструвався у 12 (60,0%) жінок. Всім хворим проведено визначення ДНК збудників HSV1,2, CMV методом ПЛР аналізу цервікального слизу (табл.1).

Таблиця 1

Частота виявлення HSV1,2, CMV у хворих на аденоміоз

Інфекційний агент	Частота виявлення (n=20)	
	n	%
HSV1,2	5	25,0
CMV	3	15,0
HSV1,2+CMV	4	20,0

Результати дослідження показали наявність моно-вірусної контамінації HSV1,2 та CMV в 40% випадків. Причому HSV1,2 виявлявся в 1,7 рази частіше, ніж CMV ($p<0,05$). Частка мікст-вірусної контамінації (HSV1,2+CMV) склала 20%. В контрольній групі жінок віруси методом ПЛР не

виявлено.

У хворих на аденоміоз в крові виявлено підвищені концентрації специфічних імуноглобулінів IgM, IgG, які сприяють обмеженню генералізації інфекції і нейтралізації вірусу (табл. 2). Також IgG підтримують інфекцію в латентному стані.

Таблиця 2

Результати дослідження рівней IgM, IgG до HSV1,2, CMV в сироватці крові хворих на аденоміоз

Показники	Частота виявлення (n=20)			
	HSV1,2		CMV	
	N	%	N	%
IGM	-	-	-	-
IGG	6	30	5	25

У 6 (30 %) хворих на аденоміоз виявлено підвищення титру IgG до HSV1,2, у 5 (25%) – IgG до CMV. IgM до HSV1,2, CMV виявлено не було. В контрольній групі у 2 (13,3 %) жінок виявлено IgG до HSV1,2.

У науковій літературі є недостатні та суперечливі відомості про роль та рівень вмісту антимікробних пептидів, як елементів місцевої лінії

захисту епітеліальних тканин на дію ушкоджуючих факторів при аденоміозі. Зміна вмісту антимікробних пептидів, порушення їх взаємозв'язку з іншими компонентами імунного захисту, що беруть участь у патогенезі захворювання, може сприяти розвитку аденоміозу.

Дані про сироваткову концентрацію антимікробних пептидів представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вміст антимікробних пептидів у сироватці крові в обстежених групах

Показник	Контрольна група (n=15)	Основна група (n=20)
β -Дефензин, нг/мл	46,7 \pm 3,8	29,8 \pm 3,5*
LL-37, пг/мл	23,4 \pm 2,5	21,4 \pm 1,3*

Примітка: * $p<0,05$ статистична значущість відмінностей з контрольною групою.

Як показали проведені дослідження у пацієнток з аденоміозом рівень β -дефензину у сироватці крові у хворих на аденоміоз був у 1,6 разів нижчий, ніж у контрольній групі (29,8 \pm 3,5 нг/мл, проти 46,7 \pm 3,8 нг/мл). Вміст кателіцидину також достовірно нижчий за показники контрольної групи (21,4 \pm 1,3 пг/мл, проти 23,4 \pm 2,5 пг/мл) ($p<0,05$).

Можна вважати, зниження гуморальних компонентів вродженого імунітету на системному рівні

свідчить про його недостатню активність.

Дослідження концентрації антимікробних пептидів проведено у цервікальному слизу та матковому змиві. Дослідження двох біологічних середовищ матки допоможе у розумінні ролі мукозального імунітету у виникненні та розвитку аденоміозу.

Аналіз кількісних змін антимікробних пептидів у складі цервікального слизу та матковому змиві представлений у таблиці 4.

Таблиця 4

Вміст антимікробних пептидів у цервікальному слизу та матковому змиві в обстежених групах

Показник	Контрольна група (n=15)		Основна група (n=20)	
	Цервікальний слиз	Матковий змив	Цервікальний слиз	Матковий змив
β -дефензин, пг/мл	447,1 \pm 45,3	446,2 \pm 39,3	384,5 \pm 39,1*	252,2 \pm 24,8*
LL-37, пг/мл	62,2 \pm 6,1	71,1 \pm 7,5	41,5 \pm 4,3*	67,2 \pm 6,8

Примітка: * $p<0,05$ статистична значущість відмінностей з контрольною групою.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що при аденоміозі спостерігається зміна білкового складу в цервікальному слизу та матковому змиві. Так, рівень вмісту в цервікальному слизу β -дефензину був знижений в 1,2 рази порівняно з контрольною групою, кателіцидину в 1,5 рази ($p < 0,05$). В матковому змиві відзначалося статистично достовірне зниження у 1,8 разів концентрації β -дефензину, кателіцидину – у 1,1 раза. Слід зазначити, що концентрація антимікробних пептидів на місцевому рівні була на три порядки менша, що позначилося на одиницях виміру (нг/мл та пг/мл). Проте, діагностичні відмінності змін значущі проти контрольної групи.

При порівняльному аналізі змін вмісту білків, що вивчаються, на локальному і системному рівні було виявлено, що їх концентрація в цервікальному слизу і матковому змиві були знижені в порівнянні з аналогічними показниками контрольної

групи. Так, рівень вмісту β -дефензину був знижений у цервікальному слизу та матковому змиві в 1,2 рази порівняно з таким у сироватці крові, рівень кателіцидину в 1,9 разів нижчий за показник сироваткового вмісту.

Слід зазначити, що односпрямовані зміни значених білків свідчать про загальні молекулярні механізми модифікації їхньої експресії як на системному, так і локальному рівнях.

З урахуванням отриманих даних дослідження антимікробних пептидів, що впливають на синтез та секрецію цитокінів, вивчено значення клітинних регуляторів у реалізації процесів ангіогенезу. При цьому визначався вміст та співвідношення цитокінів, які продукуються різними типами Т-хелперів і можуть сприяти імунному запаленню. Дані щодо вмісту клітинних регуляторів у сироватці крові обстежених хворих представлені у таблиці 5.

Таблиця 5

Цитокіновий профіль у сироватці крові обстежених хворих

Показник, пг/мл	Контрольна група (n=15)	Основна група (n=20)
IL-1 β	88,3 \pm 10,3	149,5 \pm 14,5*
IL-4	14,4 \pm 1,5	20,8 \pm 2,8*
IL-6	46,3 \pm 6,5	91,5 \pm 8,8*
IL-10	14,6 \pm 1,8	49,8 \pm 4,9*
IL-18	63,4 \pm 2,08	76,6 \pm 7,7*
TNF- α	101,7 \pm 10,5	128,6 \pm 12,7*
IFN α	9,49 \pm 1,0	8,93 \pm 0,9
IL-1 γ /IL-10	6,0	3,0
IL-6/IL-10	3,2	1,8
TNF- α /IL-10	6,9	2,5
IL-4/IFN γ	1,5	2,6
VEGF	74,8 \pm 16,6	485,6 \pm 98,4*

Примітка: * $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей з контрольною групою.

При вивченні цитокінпродукуючої здібності лімфоцитів хворих на аденоміоз було виявлено наступні особливості. У хворих порівняно з контрольною групою спостерігається статистично значуще підвищення рівня прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α) в сироватці крові, при недостовірних змінах IFN γ ($p > 0,05$). Так, рівень IL-1 β в сироватці крові підвищувався в 1,7 рази, IL-6 – в 1,9 рази, TNF- α – в 1,3 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Аналіз отриманих результатів вмісту протизапальних цитокінів сироватки крові також виявив статистично занчуще підвищення (IL-4,) порівняно з контрольною групою. Так, IL-4 підвищувався в 1,4 рази, IL-10 в 3,5 рази ($p < 0,05$). Рівень IL-18 був підвищений в 1,2 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Концентрація прозапальних цитокінів хоча і мала характер достовірного підвищення, однак цей приріст був менш вираженим, чим вміст протизапальних цитокінів (особливо IL-10), що свідчить про цитокіновий дисбаланс за інтерлейкін-супресуючим шляхом на Т-клітинах. Проведене визначення відсоткового співвідношення про- та протизапальних цитокінів показав активацію імунного запалення переважно за Th2 типом.

Вміст VEGF у сироватці крові хворих на аденоміоз був підвищеним у 6,5 разів порівняно з контрольною групою. Наші дані відповідають результатам інших авторів, які показали збільшення рівня VEGF при ендометріозі [1,2,3,22].

Таким чином, встановлені зміни профілю протизапальних цитокінів свідчать про зниження здатності організму до регуляції імунної відповіді.

Система цитокінів є однією з головних складових місцевого протівірусного і протипухлинного імунітету і в нормі цервікальний слиз характеризується високим рівнем прозапальних цитокінів, які виконують функцію основних медіаторів розвитку місцевої запальної реакції.

Вивчення концентрації цитокінів у цервікальному слизу та матковому змиві представлено в таблиці 6.

В результаті дослідження виявлено, що в цервікальному слизу та матковому змиву хворих на аденоміоз відзначається достовірне підвищення локального рівня прозапальних цитокінів - IL-1 β , IL-6, TNF- α ($p < 0,05$). Концентрація IL-1 β в цервікальному слизу підвищувалась в 1,4 рази, в 1,6 рази – в матковому змиві ($p < 0,05$). Локальний рівень TNF- α збільшувався в 5,1 рази в цервікальному слизу, в 5,9 рази в матковому змиві

($p < 0,05$). Причому динаміка підвищення цитокінів, що вивчаються, на локальному рівні корелювала з показниками в сироватці крові, але ступінь підвищення перевищувала в рази показники в сироватці крові. Рівень IL-6 достовірно підвищувався в 3,5 рази в цервікальному слизу, в 3,8 рази - в матковому змиві Локальна продукція IFN γ не мала достовірних відмінностей з контрольною групою ($p > 0,05$). При вивченні рівней протизапальних цитокінів виявлені наступні особливос-

ті. Локальна продукція IL-4 була підвищена в 2,1 рази в цервікальному слизу, в 1,5 – в матковому змиві ($p < 0,05$). IL-10 – в 3,7 рази в цервікальному слизу і в 3,4 рази в матковому змиві порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Рівень IL-18 також підвищувався в 2,9 рази в цервікальному слизу та матковому змиві. Таким чином, динаміка локального цитокінового профілю характеризується вираженими змінами про- і протизапальних цитокінів в сторону їх підвищення.

Таблиця 6

Цитокіновий профіль цервікального слизу та маткового змиву у обстежених хворих

Показник	Контрольна група (n=15)		Основна група (n=20)	
	Цервікальний слиз	Матковий змив	Цервікальний слиз	Матковий змив
IL-1 β	126,1 \pm 14,1	110,3 \pm 11,1	181,4 \pm 18,6*	176,4 \pm 17,9*
IL-4	15,3 \pm 1,5	11,3 \pm 1,9	32,3 \pm 2,6*	17,3 \pm 1,4*
IL-6	51,6 \pm 5,2	38,1 \pm 4,0	183,8 \pm 18,1*	146,9 \pm 15,1*
IL-10	22,3 \pm 2,2	19,7 \pm 2,1	81,8 \pm 8,2*	67,3 \pm 6,7*
IL-18	30,9 \pm 2,5	32,4 \pm 3,2	92,1 \pm 9,5*	93,0 \pm 9,3*
TFN- α	3,8 \pm 0,3	3,1 \pm 0,3	19,7 \pm 2,0*	18,3 \pm 1,8*
IFN γ	9,6 \pm 1,0	9,3 \pm 0,9	9,5 \pm 0,8	8,7 \pm 1,0
VEGF	173,5 \pm 16,9	182,3 \pm 18,0	308,8 \pm 29,6*	301,3 \pm 31,1*

Примітка: * * $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей з контрольною групою.

Підвищений рівень IL-10 в умовах генітальної інфекції в жіночому статевому тракті пригнічуючи Th1 клітинну відповідь, може сприяти персистенції епітеліальної тканини ендометрію в міометрії [17,20]. IL-8, у свою чергу, індукує апоптоз цитотоксичних Т-лімфоцитів та сприяє посиленню ангиогенезу [13].

Оскільки IL-18 стимулює утворення цитокінів Th1-типу (INF- γ , TFN- α), його підвищення на локальному рівні в біологічних секретах жіночого статевого тракту може бути спрямоване на обмеження запальних процесів геніталій. Крім того, через стимуляцію секреції медіаторів Th1-типу, може сприяти розвитку Т-клітинної імунної відповіді.

У цервікальному слизу та матковому змиві концентрація VEGF складала 308,8 \pm 29,6; 301,3 \pm 31,1 пг/мл і була достовірно вищою за контрольні значення (173,5 \pm 16,9; 182,3 \pm 18,0 пг/мл відповідно). Зміни локальних факторів ангиогенезу в цервікальному слизу та матковому змиві можуть сприяти активації зростання судин та ектопічного ендометрію.

Таким чином, наявний цитокіновий дисбаланс свідчить про порушення клітинного метаболізму ендометрію. Доведено наявність паракринних змін ангиогенезу при аденоміозі, що полягають у дисбалансі системних та локальних факторів у бік підвищення проангіогенних компонентів.

Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що у жінок хворих на аденоміоз в матці спостерігається підвищення концентрації про- і проти-

запальних цитокінів, що стимулюють гуморальні імунні захисні реакції. З одного боку антимікробні пептиди знижуючись у сироватці крові та більшою мірою локально, свідчать про погіршення місцевого імунітету, а накопичення про- і протизапальних цитокінів сприяє проліферації, уникаючи імунного контролю тканини. Цілком ймовірно, що ці імунні зміни через механізм епітеліально-мезенхімального переходу стимулюють міграцію клітин ендометрію до міометрія, цьому також може сприяти ендокринний дисбаланс.

Оскільки аденоміоз на початковій стадії супроводжується зміною антимікробного та цитокінового профілю в сироватці крові та біологічних середовищах геніталій, то величини даних маркерів активності мукозального імунітету можуть мати прогностичне значення для визначення ризику прогресивної течії аденоміозу.

Висновки

Результати досліджень показали виражений дисбаланс цитокінового профілю у хворих на аденоміоз за наявності генітальної інфекції. Імунні порушення, які формуються на тлі вірусних збудників, можуть сприяти penetрації ендометрію в міометрій та розвитку захворювання.

Предметом подальших досліджень має стати пошук адекватних терапевтичних підходів, напавлених на регуляцію підвищеної проліферації та інвазії ендометрію.

Література

1. Cho S, Choi YS, Jeon YE, Im KJ, Choi YM, Yim SY, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor-1 in endometriosis. *Microvasc Res.* 2012;83(2):237-42. doi: 10.1016/j.mvr.2011.12.004
2. Kianpour M, Nematbakhsh M, Ahmadi SM, Jafarzadeh M, Hajjarian M, Pezeshki Z, et al. Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis. *Int J Fertil Steril.* 2013;7(2):96-9.
3. Pupo-Nogueira A, de Oliveira RM, Petta CA, Podgaec S, Dias JA Jr, Abrao MS. Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(1):33-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.04.033

4. Oppelt P, Strick R, Strissel PL, Winzierl K, Beckmann MW, Renner SP. Expression of the human endogenous retrovirus-W envelope gene syncytin in endometriosis lesions. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(11):741-7. doi: 10.3109/09513590903184142
5. Vestergaard AL, Knudsen UB, Munk T, Rosbach H, Bialasiewicz S, Sloots TP, et al. Low prevalence of DNA viruses in the human endometrium and endometriosis. *Arch Virol*. 2010;155(5):695-703. doi: 10.1007/s00705-010-0643-y
6. Kodati VL, Govindan S, Movva S, Ponnala S, Hasan Q. Role of Shigella infection in endometriosis: a novel hypothesis. *Med Hypotheses*. 2008;70(2):239-43. doi: 10.1016/j.mehy.2007.06.012
7. Лесков ВП, Гаврилова ЕФ, Пищулин АА. Изменения иммунной системы при внутреннем эндометриозе. *Проблемы репродукции*. 1998;(4):26-30.
8. Мамчур ВИ, Левых АЭ. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами: обзор литературы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012;15(2):315-21.
9. Прилепская ВН, редактор. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Москва: МЕД пресс-информ; 2008. 383 с.
10. Oppelt P, Renner SP, Strick R, Valletta D, Mehlhorn G, Fasching PA, et al. Correlation of high-risk human papilloma viruses but not of herpes viruses or Chlamydia trachomatis with endometriosis lesions. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1778-86. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.061
11. Адамян ЛВ, Кулаков ВИ, Андреева ЕН. Эндометриозы. 2-е изд., Москва: Медицина; 2006. 410 с.
12. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА, Демура ТА, Демура СА. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(4):10-3.
13. Бурлев ВА. Роль растворимых и клеточных селектинов в наступлении беременности при лиганд-рецепторных взаимодействиях эмбриона и эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2014;(5):66-72.
14. Бурлев ВА. Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом. *Проблемы репродукции*. 2011;(5):25-32.
15. Бурлев ВА, Ильясова НА, Онищенко АС, Кузьмичев ЛН. Системные и локальные изменения L-селектина и лиганда MEKA-79 при трубном бесплодии в программах ЭКО/ИКСИ. *Проблемы репродукции*. 2013;(6):43-50.
16. Коган ЕА, Аскольская СИ, Бурыкина ПН, Файзулина НМ. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 2012;(8-2):42-8.
17. Wang F, Li H, Yang Z, Du X, Cui M, Wen Z. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1681-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.164
18. Rocha AL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol Int*[Internet]. 2013[cited 2022 Jan 25];2013:859619. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2013/859619/> doi: 10.1155/2013/859619
19. Carrarelli P, Yen CF, Arcuri F, Funghi L, Tosti C, Wang TH, et al. Myostatin, follistatin and activin type II receptors are highly expressed in adenomyosis. *Fertil Steril*. 2015;104(3):744-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.032
20. Li T, Li YG, Pu DM. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;62(4):229-35. doi: 10.1159/000094426
21. Mu L, Ma YY. Expression of focal adhesion kinase in endometrial stromal cells of women with endometriosis was adjusted by ovarian steroid hormones. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):1810-5.
22. Goteri G, Lucarini G, Montik N, Zizzi A, Stramazotti D, Fabris G, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(2):157-63. doi: 10.1097/PGP.0b013e318182c2be

STATE OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS

M.O. Shcherbina, A.O. Chekhunova

Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

Summary

Introduction. Adenomyosis is an important problem of modern gynecology, which causes significant fertility declines, leads to disability, dysfunction of adjacent organs, decreased quality of life of women.

Objective: to study the state of cytokine profile in patients with adenomyosis.

Material and methods. 35 female patients of whom 20 (57.1 %) with adenomyosis of I degree (study group) and 15 (42.9%) healthy female patients (control group) were examined. We determined the content of cathelicidin (LL-37) and β -defensin IL-1 β , 4, 6, 10, 18, TFN- α , VEGF in blood serum, cervical mucus and uterine lavage by immunoenzyme method. To assess cytokine imbalance, we used a ratio between IL-1 β /IL-10, IL-6/IL-10, TFN- α /IL-10, IL-4/IFN- γ . Local immunity was studied in women depending on the presence of genital pathogens. In cervical mucus, we determined the presence of HSV-1.2, CMV by the PCR method. In peripheral blood - the presence of HSV-1.2, CMV specific IgM, IgG.

Results. Determination of DNA of HSV1.2, CMV pathogens by PCR analysis of cervical mucus of patients with adenomyosis showed the presence of mono-viral contamination of HSV1.2 and CMV in 40 % of cases. Moreover, HSV1.2 was detected 1.7 times more frequently than CMV ($p < 0.05$). The proportion of mixt-viral contamination (HSV1.2+CMV) was 20 %.

Six (30 %) patients with adenomyosis had an increased IgG titer against HSV1,2, five (25 %) had an increased IgG titer against CMV. No IgM against HSV1.2, CMV was detected. The study of cytokine profile in blood serum of patients with adenomyosis revealed a statistically significant increase in the level of pro- and anti-inflammatory cytokines. The increase in proinflammatory cytokines was less significant, and the concentration of anti-inflammatory cytokines was more significant, especially IL-10, indicating a cytokine imbalance with Th2-type cytokines predominating. In addition, in women with adenomyosis, an increase in the concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines was observed in cervical mucus and uterine lavage, and the dynamics correlated with the values in blood serum; the degree of increase exceeded the values in blood serum. An increase of angiogenesis factor (VEGF) both in blood serum and locally may contribute to activation of vascular growth and ectopic endometrium. On the one hand, antimicrobial peptides decrease in blood serum and to a greater extent locally (defensin in cervical mucus: 384.5 ± 39.1 pg/ml, in uterine lavage 252.2 ± 24.8 pg/ml; in the control group – 447.1 ± 45.3 pg/ml, 446.2 ± 39.3 pg/ml, respectively; ± 6.8 pg/ml, in the control group – 62.2 ± 6.1 pg/ml. In all probability, these immune changes through the mechanism of epithelial-mesenchymal transition stimulate the migration of endometrial cells to the myometrium; endocrine imbalance may also contribute to this.

Conclusions. The results of the studies showed a pronounced imbalance of the cytokine profile in patients with adenomyosis in case of genital infection. Immune disorders formed against the background of viral pathogens can contribute to the penetration of the endometrium into the myometrium and the development of the disease. The subject for further research should be the search for adequate therapeutic approaches aimed at the regulation of increased proliferation and invasion of the endometrium.

Key words: Adenomyosis; Cytokines; Antimicrobial Peptides; Cervical Mucus; Uterine Lavage.

Контактна інформація:

Щербина Микола Олександрович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Харківського національного медичного університету МОЗ України (м. Харків, Україна)

e-mail: hnm_u_akusherstvo1@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3605-7204>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/K-8872-2017>

Ідентифікатор Scopus: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701819770>

© М.О. Щербина, А.О. Чехунова, 2022

Contact Information:

Mykola Shcherbina – MD, Professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology №1 Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: hnm_u_akusherstvo1@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3605-7204>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/K-8872-2017>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701819770>

© M.O. Shcherbina, A.O. Chekhunova, 2022

Надійшло до редакції 22.01.2022 р.

Підписано до друку 13.03.2022 р.
