



**JOURNAL OF ADVANCED
SCIENTIFIC RESEARCH**

ISSN: 0976-9595

Editorial Team

Editorial Board Members

Dr. Hazim Jabbar Shah Ali

Country: University of Baghdad , Abu-Ghraib , Iraq.

Specialization: Avian Physiology and Reproduction.

Dr. Khalid Nabih Zaki Rashed

Country: Dokki, Egypt.

Specialization: Pharmaceutical and Drug Industries.

Dr. Manzoor Khan Afridi

Country: Islamabad, Pakistan.

Specialization: Politics and International Relations.

Seyyed Mahdi Javazadeh

Country: Mashhad Iran.

Specialization: Agricultural Sciences.

Dr. Turapova Nargiza Ahmedovna

Country: Uzbekistan, Tashkent State University of Oriental Studies

Specialization: Art and Humanities, Education

Dr. Muataz A. Majeed

Country: INDIA

Specialization: Atomic Physics.

Dr Zakaria Fouad Fawzy Hassan

Country: Egypt

Specialization: Agriculture and Biological

Dr. Subha Ganguly

Country: India

Specialization: Microbiology and Veterinary Sciences.

Dr. KANDURI VENKATA LAKSHMI NARASIMHACHARYULU

Country: India.

Specialization: Mathematics.

Dr. Mohammad Ebrahim

Country: Iran

Specialization: Structural Engineering

Dr. Malihe Moeini

Country: IRAN

Specialization: Oral and Maxillofacial Radiology

Dr. I. Anand shaker

Country: India.

Specialization: Clinical Biochemistry

Dr. Magdy Shayboub

Country: Taif University, Egypt

Specialization: Artificial Intelligence

Kozikhodjayev Jumakhodja Hamdamkhodjayevich

Country: Uzbekistan

Senior Lecturer, Namangan State University

Dr. Ramachandran Guruprasad

Country: National Aerospace Laboratories, Bangalore, India.

Specialization: Library and Information Science.

Dr. Alaa Kareem Niamah

Country: Iraq.

Specialization: Biotechnology and Microbiology.

Dr. Abdul Aziz

Country: Pakistan

Specialization: General Pharmacology and Applied Pharmacology.

Dr. Khalmurzaeva Nadira - Ph.D., Associate professor, Head of the Department of Japanese Philology, Tashkent State University of Oriental Studies

Dr. Mirzakhmedova Hulkar - Ph.D., Associate professor, Head of the Department of Iranian-Afghan Philology, Tashkent State University of Oriental Studies

Dr. Dilip Kumar Behara

Country: India

Specialization: Chemical Engineering, Nanotechnology, Material Science and Solar Energy.

Dr. Neda Nozari

Country: Iran

Specialization: Obesity, Gastrointestinal Diseases.

Bazarov Furkhat Odilovich

Country: Uzbekistan

Tashkent institute of finance

Shavkatjon Joraboyev Tursunqulovich

Country: Uzbekistan

Namangan State University

C/O Advanced Scientific Research,

8/21 Thamostraran Street,

Arisipalayam, Salem

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

**Исмоилова Дилдора Уктамовна, Мусаходжаева Дилором Абдуллаевна,
Магзумова Наргиза Махкамовна.**

**Ургенчский филиал ТМА, Республиканский научный центр иммунологии
МЗ Руз, 2-ТМА.**

Summary 76 patients with genital endometriosis were examined. Of these, 36 had internal endometriosis, and 40 had external genital endometriosis. 28 practically healthy women made up a control group. All examined women were examined the state of the immune system (cellular immunity, phagocytosis and cytokine status). It was found that in patients with endometriosis, the level of T-lymphocytes and its subpopulation composition were reduced, and the level of killer activity varied in different ways depending on the form of genital endometriosis. Functional activity of neutrophils changed only in the group of women with EGE.

Keywords: genital external and internal endometriosis, immune status, phagocytosis, cytokines.

Для уточнения фундаментальных механизмов развития эндометриозных очагов наибольший интерес представляет исследование локальных иммунных процессов. Однако изучение системного иммунного ответа при эндометриозе также дает важную информацию о патогенетических факторах развития болезни, так как функциональное состояние циркулирующих иммунокомпетентных клеток может отражать направленность иммунных нарушений, происходящих на локальном уровне.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Изучение некоторых параметров врожденного и адаптивного иммунитета в периферической крови у женщин с генитальным эндометриозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ .

Под нашим наблюдением находились 36 женщин с внутренним генитальным эндометриозом (ВГЭ) и 40 пациентка с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), диагноз которого был верифицирован на этапе клинико-инструментального обследования, включая лечебно-диагностическую лапароскопию.

Все пациентки были сопоставимы по возрасту, жалобам, анамнезу, гинекологической и экстрагенитальной патологии, степени распространения заболевания (II-III степени по классификации Американского общества фертильности r-AFS) [5]. Показатели 28 практически здоровых женщин с нормальной репродуктивной функцией, поступившие на плановую хирургическую стерилизацию, служили контрольной группой для иммунологических исследований.

Иммунологические исследования проводились изучением уровня лимфоцитов по идентификации на поверхности их кластеров дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25 и CD95 с использованием моноклональных антител серии LT (ТОО Сорбент, Москва, Россия). Функциональную

активность фагоцитов изучали в НСТ-тесте. Уровень про- (ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, IFN γ) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов в сыворотке крови изучали методом ИФА (тест-системы Цитокин, СПб, Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст наблюдаемых женщин был в пределах 21-39 лет. У женщин с ВГЭ заболевание протекало в среднем 27 года, у пациенток с НГЭ - 28 года.

Изучение соматического анамнеза показало, что из перенесенных гинекологических заболеваний наиболее часто встречались дисменорея, острые и хронические аднекситы, миома матки, ношение внутриматочных спиралей, кольпиты, бактериальный вагиноз и дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК).

Среди перенесенных акушерских и гинекологических операций имели место операции на яичниках по поводу различных кист яичников, консервативная миомэктомия, реконструктивно-пластические операции по поводу пороков развития матки, кесарево сечение, ушивание перфорационных отверстий на матке, внематочная беременность и др. Такие оперативные вмешательства как операции на шейке матки (диатермохирургические и криохирургические манипуляции) встречались только у 2 женщин.

Изучение жалоб больных двух групп показало, что у всех женщин отмечались болезненные менструации различной интенсивности. Боли имели циклическую периодичность, увеличивались перед месячными и ослаблялись и исчезали после них.

В зависимости от формы заболевания зафиксированы различные дополнительные симптомы эндометриоза. Так, нарушение менструальной функции в виде ДМК наблюдалось у 76,5% женщин с ВГЭ. ДМК сопровождалась нерегулярным циклом, мажущими межменструальными выделениями (51%), обильными месячными (19%) и кровотечениями (6,5%).

Во время месячных у женщин как с ВГЭ, так и с НГЭ часто наблюдалась тошнота (30%), рвота (11%), повышение температура (7%), в анализах крови выявлялись лейкоцитоз (19%), высокая СОЭ (17%) и низкий уровень гемоглобина (27%).

Общее состояние женщин сильно ухудшалось из-за того, что эндометриоз оказывал отрицательное влияние на работу всех внутренних органов. Больные чувствовали слабость (45%), у них снижалась трудоспособность (27%), появлялись раздражительность из-за постоянных болей, обильная кровопотеря вызывала головокружение (25%), тахикардию и одышку (15%).

Одним из серьезных осложнений эндометриоза является отсутствие беременности более одного года (первичное бесплодие) и вторичное бесплодие.

При эндометриозе из-за гормональных нарушений часто отсутствует овуляция или имеется недостаточность второй фазы цикла. Так, у 58,8% женщин с ВГЭ преобладала недостаточность второй фазы цикла, у 32,3% пациенток с НГЭ чаще встречалась ановуляция.

Для гормонального фона у 42% женщин с эндометриозом яичников было характерно повышение уровня фолликулостимулирующего (ФСГ) и

лютеи- низирующего гормона (ЛГ), что указывает на повреждение фолликулярного аппарата яичников и снижение овариального резерва. У 8% пациенток наблюдалось повышение уровня эстрогенов, пролактина (10%), у 70% обследованных снижалось содержание прогестерона.

Изучение характера болевого синдрома у женщин с различными формами эндометриоза показало, что в зависимости от локализации мест кровоизлияний появляются дополнительные симптомы заболевания. Так, у 44,7% больных с аденомиозом отмечалось усиление болей, иррадирующих в задний проход, во время полового акта (диспареуния).

У 15 (71,4%) женщин с НГЭ очаг эндометриоза находился в заднем дугласовом пространстве. Пациентки чаще жаловались на боли во время акта дефекации. При расположении очага эндометриоза на стенке мочевого пузыря были жалобы на боли во время мочеиспускания.

Результаты иммунологических исследований показали, что у женщин с НГЭ в периферической крови достоверно снижалось количество CD3+ и СБ4+лимфоцитов и резко повышалось содержание CD16+iaieТОК по сравнению с данными здоровых женщин ($p < 0,01$ во всех случаях).

Изменения фенотипического профиля периферических лимфоцитов при внутреннем эндометриозе имели другую направленность (табл. 1). В этой группе женщин нами отмечалось достоверное уменьшение содержания СБ8+клеток и повышение количества лимфоцитов CD 16+лимфоцитов, по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 1

Популяционный состав лимфоцитов периферической крови у женщин с эндометриозом, $M \pm n$

Показатель. %	Контр, гр.. n=18	ВГЭ, n=27	НГЭ, n=31
CD3+	55,8±1,9	50.7±1.4*	48,4±1,7*
CD4+	35.6±1.4	31,3±1,1	28,6±1.2*
CD8+	21,8±1,0	20.8±0.8	17.1±0.6*
CD 16+	13,6±1,1	8.7±0.5*	21.9±1.3*
CD20+	15,7±0,9	16.3±0.7	13,7±0.8
CD45RA+	54,3±1,4	48,8±1,2*	38,3±1.5*
CD25+	18,3±1,4	16.3±1.4*	15.3±1.4
CD95+	26,8±1,6	19,8±1,6*	23,8±1,6

Примечание. * - $p < 0,05-0,001$ по сравнению с контрольной группой. - (табл. 2).

Уровень функциональной активности периферических нейтрофилов оценивался нами также по показателям спонтанного и стимулированного зимозаном НСТ-теста с расчетом индекса фагоцитарного резерва .

Анализ полученных результатов показал, что в периферической крови пациенток с НГЭ была достоверно повышена НСТ-активность нейтрофилов в спонтанном НСТ-теста, а также увеличен индекс активности восстановления красителя по сравнению с аналогичными параметрами в периферической крови здоровых женщин (соответственно $p < 0,01$; $p < 0,05$). Кроме того, у больных НГЭ отмечалось незначительное снижение резерва функциональной активности нейтрофилов, который оценивали с помощью индекса фагоцитарного резерва ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови женщин с эндометриозом

Показатель	Контр, гр. n=18	ВГЭ, n=27	НГЭ, n=31
НСТс, %	16,8±1,52	22,5±1,7*	26,8±1,63*
НСТс, и.а.в.	0,24±0,05	0,31±0,03*	0,38±0,02*
НСТз, %	38,3±2,4	37,4±2,0	37,9±2,0
НСТз, и.а.в.	0,86±0,06	0,83±0,04	0,81±0,03
ИФР	1,46±0,3	0,89±0,2	0,64±0,1 *

Примечание. * - $p < 0,05-0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Изменений показателей стимулированного зимозаном НСТ-теста в периферической крови женщин с НГЭ по сравнению с таковыми у здоровых женщин не отмечалось ($p < 0,05$). При сравнении показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови пациенток с ВГЭ и здоровых женщин достоверных различий нами также не обнаружено. Количество НСТ-позитивных периферических нейтрофилов в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте у женщин с внутренним генитальным эндометриозом соответствовало нормативным значениям.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что функциональная активность нейтрофилов изменялась только у женщин с НГЭ. Возможно, это связано с АМГФ-а2-

микрोगлобулином фертильности, или гликоделином, уровень которого в сыворотке больных эндометриозом значительно возрастает (Посисеева Л.В. и др., 1998).

Нами также изучены особенности синтеза цитокинов в сыворотке крови у женщин с наружным и внутренним эндометриозом. Полученные

результаты свидетельствуют о том, что у женщин с внутренним эндометриозом уровень ИЛ-10 был в 3,2 раза выше контрольных значений ($p < 0,01$). При этом количество ИЛ-2 имело только тенденцию к уменьшению. Содержание противовоспалительного цитоки- на ИЛ-4 был в 2,2 раза ниже контрольных величин ($p < 0,01$).

Таблица 3

Показатели синтеза цитокинов в сыворотке периферической крови у женщин с эндометриозом, $M \pm n$

Показатель, %	Кohtd. гр., n=18	ВГЭ, n=27	НГЭ, n=31
ИЛ-1 В	21.5±2,2	69,7±2.4*	73.4±2.7*
ИЛ-2	8,95±1,7	7,3±1,8	5.6±1,5*
ИЛ-4	20.9±2.4	9.4±1.3*	15,8±1.6*
ИЛ-6	27,9±2,5	17,4±1,0*	19,8±1,4*
ИЛ-8	16.3±1.9	25.3±2.0*	29,7±2,3*
IFN γ	18,7±2,7	15,6±1,0	9.7±,9*

Примечание. * - $p < 0,05-0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Уровень ИЛ-6 и IFN γ также был ниже контроля ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Анализ данных женщин с наружным эндометриозом показал, что уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α и ИЛ-8 у них резко повышены ($p < 0,05$), а содержание ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и IFN γ ниже контрольных значений ($p < 0,05$).

Суммируя полученные нами данные по фенотипическому, цитокиновому профилю и фагоцитов периферической крови, следует отметить, что выявленные изменения изученных параметров были общими для различных форм эндометриоза. По-видимому, системные иммунные нарушения при эндометриозе в большей степени связаны с сопутствующими клиническими симптомами, которые различны для определенной формы эндометриоза, и в меньшей мере отражают общие механизмы развития эктопического эндометрия.

Полученные результаты убедительно доказывают необходимость включения в комплексную терапию эндометриоза иммунокорректоров в зависимости от локализации эндометриоза, клинического течения и параметров иммунной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Обследовано 76 пациентов с генитальным эндометриозом. Из них у 36 был внутренний эндометриоз, а у 40 – внешний генитальный эндометриоз. 28 здоровых женщин составили контрольную группу. Все протестированные женщины исследовали состояние иммунной системы (клеточный иммунный ответ, фагоцитоз и статус цитокинов). Отмечено, что у пациентов с эндометриозом уровень Т-лимфоцитов и их субпопуляционный состав снижались, а степень активности киллеров изменялась в разных направлениях в зависимости от формы генитального эндометриоза. Функциональная активность нейтрофилов изменилась только в группе женщин с ТГЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Selkov S.A., Yarmolinskaya M.I, Pavlov O.V. i dr. Sistemniie I lokalnie urovni regulyasii immunopatogenicheskix prosessov u pasientok s narujnim genitalnim endometriozom. //Jurn.akush.i jen. bol. - 2005. - T. LIV, №1. - S. 20-28.
2. Solodovnikova N.G., Niauri D.A. Rol faktorov immunnoy sistemi v patogeneze narujnova genitalnogo endometrioza. //Beul. Federalnogo sentra serdsa, krovi i endokrinologii im. V.D. Almazova. - 2011. - №6. - S. 23-28.
3. Shishkov D.N. Rol immunnix narushenie v razvitii besplodiya pri malix formax narujnogo genitalnogo endometrioza: Avtoref. dis. ... kand. med. Nauk. – Ivanovo, 2007.
4. Bohler H.C. et al. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis // Reprod. Sci. - 2007. - Vol. 14, №6. - P. 595-604.
5. Burney R.O. The genetics and biochemistry of endometriosis // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2013. -Vol. 25.-P. 280-286. *
6. Podgaec S. et al. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component // Human Reproduction. - 2007. - Vol. 22, №5. - P. 1373-1379.
7. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Горшилини А.В. Репродуктивный прогноз у больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза: проблемы и решения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009; 2: 65-68.
8. Зубков М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований. Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. 2004; 6; 2: 143-154.
9. Кисина В.И., Канищева Е.Ю., Дмитриев Г.А., Яковлев В.П. Клинико-микробиологические и морфологические особенности хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Инфекции передаваемые половым путем. 2002; 2: 10-14.
10. Определитель бактерий Берджи. Под редакцией Хоулта Дж., Крига Н., Снита П., Стейли Дж., Уилямса С. Москва: «Мир». 1997; Т.1-2.
11. Росс Дж.Д.С. Европейское руководство по воспалительным заболеваниям органов малого таза и перигепатиту // Инфекции передаваемые половым путем. 2002; 2: 34-37.

11. Уткин Е.В., Кулавский В.А. Основные причины развития и современные тенденции в клиническом течении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 1: 40-44.
12. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. Гинекология. 2006; 4: 46-47.
13. Bohm M.K., Newman L., Satterwhite C.L., Tao G., Weinstock H.S. Pelvic inflammatory disease among privately insured women, United States, 2001-2005. Sex Transm Dis. 2010; 37(3): 131-136.
14. Abatangelo L., Okereke L., Parham-Foster C., Parrish C., Scaglione L., Zotte D., Taub L.F. If pelvic inflammatory disease is suspected empiric treatment should be initiated. J Am Acad Nurse Pract. 2010; 22(2): 117-122.
15. Яглов В.В., Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза в практике врача-гинеколога // Гинекология. - Москва, 2007. - №3. - С.18-21.