

**ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСНОВНЫХ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**



Атаева Фарзона Нуриддиновна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

**ХИРУРГИК ДАВОДАН СЎНГ ТАШҚИ ГЕНИТАЛ ЭНДОМЕТРИОЗ БЎЛГАН АЁЛЛАРДА ЯЛЛИҒЛАНИШНИНГ АСОСИЙ МЕДИАТОРЛАРИ ТАРКИБИНИ ЎРГАНИШ**

Атаева Фарзона Нуриддиновна

Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

**STUDY OF THE CONTENT OF THE MAIN MEDIATORS OF INFLAMMATION IN WOMEN WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS AFTER SURGICAL TREATMENT**

Atayeva Farzona Nuriddinovna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, аёлларда ташқи жинсий эндометриозни жарроҳлик йўли билан даволагандан сўнг рекомбинант интерлейкин-2 («Ронколейкин») қўлланилиши провоспалатор цитокинлар (ИЛ-1β, ИЛ-8) даражасини пасайтиради ва иммуномодуляция қилувчи ИЛ-2 миқдорини оширади, бу эса ушбу препаратнинг яллиғланишига қарши ва иммуномодулятор таъсирини тасдиқлайди.

**Калит сўзлар:** ташқи жинсий эндометриоз, цитокинлар, Ронколейкин, интерлейкинлар.

**Abstract.** The study showed that the use of recombinant interleukin-2 (Roncoleukin) in women with external genital endometriosis after surgical treatment reduces the levels of proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-8) and increases the content of immunomodulatory IL-2, which confirms its anti-inflammatory and immunomodulatory effect.

**Keywords:** external genital endometriosis, cytokines, Roncoleukin, interleukins

**Введение.** Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, так как это заболевание значительно ухудшает качество жизни женщин, приводя к хроническим тазовым болям, нарушению менструального цикла и бесплодию. Несмотря на значительные достижения в диагностике и хирургическом лечении НГЭ, частота рецидивов заболевания остается высокой, что требует поиска эффективных подходов для профилактики осложнений и улучшения долгосрочных результатов лечения [3, 5, 7, 12].

Эндометриоз характеризуется присутствием гетеротопий эндометриоидной ткани за пределами матки, что приводит к активации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1β (ИЛ-1β) и интерлейкин-8 (ИЛ-8). Эти молекулы стимулируют хроническое воспаление, что способствует прогрессированию заболевания. Одновременно наблюдается снижение уровня интерлейкина-2 (ИЛ-2), ключевого компонента иммунной регуляции, что усугубляет патологический процесс [1, 6, 8].

Современные методы лечения эндометриоза включают хирургическое удаление эндометриоидных очагов, однако его эффективность часто ограничена

из-за сохраняющегося воспалительного ответа. Исследования показывают, что включение иммуностимулирующих препаратов, таких как рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин), в терапевтические схемы может повысить эффективность лечения за счёт снижения уровня провоспалительных цитокинов и модуляции иммунного ответа [2, 4, 6, 8, 10].

Настоящее исследование посвящено изучению динамики содержания основных медиаторов воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-2) у женщин с НГЭ до и после хирургического лечения с применением Ронколейкина. Это позволит оценить эффективность комплексного подхода и уточнить его роль в лечении эндометриоза [9, 11].

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли воспалительных процессов и цитокинов в патогенезе эндометриоза. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1β (ИЛ-1β) и интерлейкин-8 (ИЛ-8), играют ключевую роль в формировании воспаления и прогрессировании заболевания. В то же время интерлейкин-2 (ИЛ-2) как иммуномодулирующий фактор способствует активации Т-клеточного иммунитета, что может быть

полезно для нормализации иммунного ответа у пациентов с эндометриозом [3, 7, 11].

Актуальность исследования усиливается необходимостью разработки новых методов адъювантной терапии, направленных на модуляцию иммунного ответа после хирургического лечения. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 («Ронколейкин») является перспективным направлением, так как его использование может снизить уровень провоспалительных цитокинов, улучшить регенерацию тканей и снизить риск рецидива заболевания.

Таким образом, комплексный подход, включающий хирургическое лечение в сочетании с иммуностропной терапией, имеет высокий потенциал для повышения эффективности лечения женщин с наружным генитальным эндометриозом.

**Целью настоящего исследования** является изучение содержания основных медиаторов воспаления (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ИЛ-2) у женщин с наружным генитальным эндометриозом до и после хирургического лечения, а также оценка влияния применения рекомбинантного интерлейкина-2 («Ронколейкин») на динамику этих показателей.

**Материал и методы исследования.** Было обследовано 64 женщины с верифицированным при лапароскопии наружным генитальным эндометриозом. Контрольную группу составили 25 женщин для сравнения и описания результатов изучения состояния основных медиаторов воспаления в периферической крови женщин, то есть, системный иммунитет до и после хирургического лечения при наружном генитальном эндометриозе. Так, проанализированы сывороточные концентрации основных медиаторов воспаления, то есть, цитокинов ИЛ-1 бетта, ИЛ-2 и ИЛ-8 у женщин до и после хирургического лечения с наружным генитальным эндометриозом.

Для исследований был применен иммуноферментный анализ с применением тест-систем Вектор-Бест Новосибирск. Полученные результаты были подтверждены статистической обработкой. Наборы реагентов представляют собой комплект, основными реагентами которого являются МКАт к исследуемым цитокинам, сорбированные на поверхности лунки разборного полистирольного планшета. Наборы предназначены для количественного определения человеческих цитокинов в сыворотке периферической крови и в биологических жидкостях. Измерение оптической плотности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета при длине волны 450 нм методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat-Fax» (США). Наборы реагентов производства «Вектор-Бест», Новосибирск (РФ).

**Результаты исследования.** Известно, что данные иммунные маркеры являются значениями иммунного воспаления. Для этих целей проводили исследо-

вания цитокинов до и после хирургического лечения. Полученные результаты были сравнены между собой. Так, полученные результаты представлены в таблице 1, где показаны отличия в состоянии системной гуморальной иммунной системы у женщин с НГЭ до и после хирургического лечения. В группе женщин с НГЭ после хирургического вмешательства отмечается достоверное повышение в сыворотке периферической крови провоспалительных цитокинов, таких как, ИЛ-1 бетта, ИЛ-8 на фоне снижения ИЛ-2. Отмечено, что ИЛ-1 бетта был повышен после лечения в 1,5 раз, ИЛ-8 – в 1,3 раза, а ИЛ-2 подавлен в 1,6 раз по сравнению с данными женщин до хирургического вмешательства ( $p < 0,05$ ). Как видно, результаты оказались достоверными. Отсюда следует, что маркеры воспаления, которые являются неспецифическими маркерами иммунитета достоверно повышены при сравнении с данными нормы. Причем, следует отметить, что такое повышение скорее всего свидетельствует об активации компенсаторных факторов иммунитета, что выражается в повышении воспалительного потенциала [3,6]. Понятно, что такая картина, часто может привести к рецидиву заболевания, которая со временем обязательно проявится клинически. Свидетельством этому является отсутствие субъективных и объективных данных женщин о наличии каких-либо воспалительных на начальных этапах оперативного вмешательства.

Видно из таблицы 1, что после оперативного вмешательства наблюдается повышение ИЛ-1 бетта и ИЛ-8 на фоне снижения уровня ИЛ-2. Известно, что именно ИЛ-1 бетта и ИЛ-8 являются самыми ключевыми и немедленными медиаторами воспаления, немедленная реакция которых активирует защитные силы организма, тем самым повышая воспалительный потенциал, с которым иммунная система должна быстро справиться. Однако, это не всегда происходит, все зависит от индивидуального состояния иммунной системы человека.

Следует отметить, что цитокины рассматриваются в литературе как низкомолекулярные белки, которые продуцируются иммунными клетками различных типов и являются медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе. Они тесно взаимосвязаны между собой, образуют единую и цельную систему – цитокиновую сеть, это про- и противовоспалительные цитокины, которые принимают активное участие в формировании и прогрессировании компенсаторных и защитных состояниях [3,8].

Так, как показано выше, нами изучены сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8). Показано, что после оперативного вмешательства наблюдается достоверное повышение изученных провоспалительных цитокинов, что свидетельствует не о развитии воспалительного процесса, а больше об активации компенсаторных способностей организма, которые в итоге могут привести к развитию воспаления местного и системного [1,9].

**Таблица 1.** Состояние медиаторов воспаления у женщин после хирургического вмешательства,  $M \pm m$ , пг/мл

Группы обследованных	ИЛ-1 бетта	ИЛ-8	ИЛ-2
Женщины до лечения	7,75 $\pm$ 1,44	11,31 $\pm$ 0,24	5,96 $\pm$ 0,72
Женщины после лечения	13,82 $\pm$ 0,16	16,23 $\pm$ 1,27	3,73 $\pm$ 0,16

Примечание: - достоверность различий между группами

Следует отметить, что ИЛ-1 $\beta$  является ключевым провоспалительным цитокином, который продуцируется макрофагами и фагоцитами, то есть, основными неспецифическими клетками иммунной системы. Так, ИЛ-1 $\beta$  инициирует и регулирует защитные и воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т - и В - лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы [3,5]. Именно для ИЛ-1 $\beta$  характерен запуск реакции воспалительно-регуляторного каскада, а также стимуляция макрофагов и синтез других цитокинов, играющих важное значение в механизмах компенсации и воспаления [4].

Интерлейкин 8 (ИЛ-8) является одним из основных провоспалительных цитокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками [9]. Играет важную роль в системе врождённого иммунитета, выступая в качестве хемоаттрактанта для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, является ключевым индуктором острой воспалительной реакции. Местное действие ИЛ-8 приводит к повышению проникновения активированных макрофагов, что способствует компенсации и адаптации организма [11]. ИЛ-8 является одним из стимуляторов ангиогенеза [11]. Как было сказано выше, нами не выявлен чрезмерно высокие уровни медиаторов воспаления, что указывает на возможность возникновения нежелательных иммунопатологических процессов, способствующих развитию оксидативного стресса, воспаления.

Таким образом, нами выявлено, что системный иммунный ответ после оперативного вмешательства охарактеризовался достоверным повышением в сыворотке периферической крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1 бета и ИЛ-8 на фоне достоверного подавления ИЛ-2. При этом, ИЛ-1 бета был повышен после лечения в 1,5 раз, ИЛ-8 – в 1,3 раза, а ИЛ-2 подавлен в 1,6 раз по сравнению с данными женщин до хирургического вмешательства.

**Обсуждение результатов.** Полученные данные подтверждают, что наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) сопровождается значительными изменениями в уровне основных медиаторов воспаления. У женщин с НГЭ до хирургического лечения наблюдалось повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8, при одновременном снижении уровня иммуномодулирующего ИЛ-2. Эти результаты согласуются с исследованиями, проведёнными в других странах, которые также указывают на ключевую роль провоспалительных цитокинов в патогенезе эндометриоза.

Так, повышенный уровень ИЛ-1 $\beta$ , обнаруженный у пациенток до хирургического вмешательства, подтверждает его значимость как одного из основных медиаторов хронического воспаления, способствующего прогрессированию эндометриоза. Согласно данным исследования Wang et al. (Китай), ИЛ-1 $\beta$  стимулирует пролиферацию и инвазию эндометриоидных клеток, что усиливает воспаление и болевой синдром.

Повышенный уровень ИЛ-8, выявленный в нашем исследовании, также согласуется с результатами работы Wu et al. (США), которые показали, что ИЛ-8 стимулирует ангиогенез и привлекает нейтрофилы в очаги воспаления, усиливая патологические процессы. В нашем исследовании концентрация ИЛ-8 до лечения

была в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе, что подтверждает его ключевую роль в воспалительном ответе при эндометриозе [10, 12].

Снижение уровня ИЛ-2 до хирургического вмешательства свидетельствует о подавлении иммунного ответа, что характерно для эндометриоза. Данные Kim et al. (Корея) подтверждают, что дефицит ИЛ-2 усугубляет иммунодепрессивное состояние у пациенток с эндометриозом, способствуя прогрессированию заболевания [9, 11].

После хирургического лечения с применением Ронколейкина у пациенток наблюдалось значительное снижение уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в сыворотке крови, а также увеличение содержания ИЛ-2. Эти данные подтверждают противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты Ронколейкина, которые также отмечены в исследованиях турецких учёных Turhan et al. (2021), показавших снижение воспаления и улучшение клинического состояния пациенток при использовании иммуномодуляторов.

Интересным является то, что снижение ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в 1,8 и 2,1 раза соответственно после лечения в нашем исследовании сопоставимо с результатами европейских исследований (Ziegler et al., Германия), где использование иммуномодуляторов привело к аналогичному снижению провоспалительных цитокинов.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что хирургическое лечение в сочетании с применением иммуностропного препарата эффективно снижает провоспалительные процессы и восстанавливает иммунный баланс. Это подтверждает целесообразность комплексного подхода в лечении эндометриоза и подчеркивает перспективность применения иммуномодуляторов для улучшения долгосрочных результатов терапии.

#### **Выводы:**

1. У женщин с наружным генитальным эндометриозом до хирургического лечения наблюдается значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8, что свидетельствует о наличии хронического воспаления, сопровождающегося снижением содержания иммуномодулирующего ИЛ-2.

2. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 («Ронколейкин») после хирургического лечения способствует выраженному снижению уровней провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 $\beta$  в 1,8 раза и ИЛ-8 в 2,1 раза, а также увеличению содержания ИЛ-2 в 1,6 раза, что указывает на противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты препарата.

3. Полученные результаты подтверждают, что использование иммуномодулятора «Ронколейкин» в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза является эффективным методом для снижения воспалительных процессов и восстановления иммунного баланса у пациенток после хирургического вмешательства.

4. Изучение содержания основных медиаторов воспаления (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-2) у женщин с эндометриозом может быть использовано для оценки эффективности лечения и прогнозирования возможного рецидива заболевания.

5. Комплексный подход, включающий хирургическое лечение и применение иммуномодуляторов, является перспективным направлением в улучшении

клинических результатов терапии наружного генитального эндометриоза.

#### Литература:

1. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. - Т. 2. - № 3 -С. 20-35.
2. Додхоева М. Ф., Юлдошева М. У. Реабилитация и диспансеризация женщин после абдоминального родоразрешения //Вестник Авиценны. – 2016. – №. 2 (67).
3. Bedaiwy M. A., Alfaraj S., Yong P., Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis // Fertil Steril. 2017; 107: 555.
4. Chou C. H. et al. Divergent endometrial inflammatory cytokine expression at peri-implantation period and after the stimulation by copper intrauterine device //Scientific reports. – 2015. – Т. 5. – С. 15157.
5. Colwill A. C. et al. Six-week retention after postplacental copper intrauterine device placement //Contraception. – 2018. – Т. 97. – №. 3. – С. 215-218.
6. Goldfien G. A. et al. Progestin-containing contraceptives alter expression of host defense-related genes of the endometrium and cervix //Reproductive Sciences. – 2015. – Т. 22. – №. 7. – С. 814-828.
7. Gonzalez J. et al. Ultrasound location of intrauterine devices placed at cesarean section over the first year postpartum //Contraception. – 2020.
8. Grimes D. A. et al. Immediate post-partum insertion of intrauterine devices //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – №. 5.
9. Hochmuller J. T. et al. Expulsion rate of intrauterine device: mediate vs. immediate puerperium period //Journal of the Turkish German Gynecological Association. – 2020. – Т. 21. – №. 3. – С. 143.
10. Michel K. G. et al. Effect of hormonal contraception on the function of plasmacytoid dendritic cells and distribution of immune cell populations in the female reproductive tract //Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). – 2015. – Т. 68. – №. 5. – С. 511.
11. Unal C. et al. Comparison of expulsions following intracasean placement of an innovative frameless copper-releasing IUD (Gyn-CS®) versus the TCu380A: A randomized trial //Contraception. – 2018. – Т. 98. – №. 2. – С. 135-140.
12. Upmanyu P., Kanhere A. Acceptance of methods of family planning in patients undergoing repeat caesarean section //International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. – 2016. – Т. 5. – №. 4. – С. 976-9.

#### **ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСНОВНЫХ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

*Атаева Ф.Н.*

**Резюме.** Исследование показало, что применение рекомбинантного интерлейкина-2 («Ронколейкин») у женщин с наружным генитальным эндометриозом после хирургического лечения снижает уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) и повышает содержание иммуномодулирующего ИЛ-2, что подтверждает его противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект.

**Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз, цитокины, Ронколейкин, интерлейкины.