

НАРУШЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

Исанбаева Л.М.¹, Мусаходжаева Д.А.², Нарзуллоева Н.С.³

¹ Центр развития профессиональных квалификаций медицинских работников, г. Ташкент, Республика Узбекистан

² Институт иммунологии и геномики человека академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

³ Бухарский государственный медицинский университет, г. Бухара, Республика Узбекистан

Резюме. В структуре гинекологических заболеваний миома матки занимает «почетное» второе место после воспалительных процессов половых органов, а удельный вес ее достигает 40%. Миома матки — доброкачественная моноклональная опухоль, которая развивается из одной аномальной гладкомышечной клетки миометрия, имеющей в результате мутации способность к нерегулируемому росту. К распространенным симптомам заболевания относятся дискомфорт или боль в области таза, чрезмерные маточные кровотечения, вторичная анемия, бесплодие, дисфункция кишечника и мочевого пузыря. Миома матки способна негативно влиять на общее состояние женщины, вызывая гормональные, вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства. При этом около 80% пациенток с миомой матки подвергаются радикальному оперативному лечению. Механизмы развития и роста этой доброкачественной опухоли окончательно не установлены и остаются дискуссионными. В настоящее время обсуждается роль в патогенезе миомы иммунных нарушений. Доказано, что рост миомы сопровождается ослаблением иммунной защиты на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов, которые являются регуляторами процессов пролиферации и апоптоза, медиаторами действия половых стероидов.

Целью исследования явилось изучение уровня некоторых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, TGF- β 2 и MCP-1) в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с миомой матки в зависимости от размеров и характера роста опухоли.

Представлен сравнительный анализ результатов обследования 123 женщин с миомой матки, которые составили 2 группы: 1-я группа — 65 женщин с простой ММ и 2-я группа — 58 женщин с быстрорастущей ММ. Обследование включало комплексное клиничко-лабораторное исследование. Уровень цитокинов (IL-1 β , IL-2, TGF- β 2, MCP-1) в сыворотке крови оценивали методом ИФА. Было выявлено, что у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки наблюдается повышение уровня IL-1 β , TGF- β 2 и MCP-1. У женщин с быстрорастущей ММ эти изменения более выражены. Концентрация IL-2 снижена у всех женщин с ММ вне зависимости от размеров и характера роста опухоли.

Установлено, что увеличение размеров миоматозных узлов сопровождается нарастанием иммунного дисбаланса: отмечается повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TGF- β 2,

Адрес для переписки:

Мусаходжаева Дилором Абдуллаевна
Институт иммунологии и геномики человека
Академии наук Республики Узбекистан
100060, Республика Узбекистан, г. Ташкент,
ул. Яхёё Гулямова, 74.
Тел.: +998 (93) 180-15-10.
E-mail: dilym@mail.ru

Address for correspondence:

Dilorom A. Musakhodzhaeva
Institute of Human Immunology and Genomics,
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
74 Yakhyo Gulyamov St
Tashkent
100060 Republic of Uzbekistan
Phone: +998 (93) 180-15-10.
E-mail: dilym@mail.ru

Образец цитирования:

Л.М. Исанбаева, Д.А. Мусаходжаева, Н.С. Нарзуллоева
«Нарушения в синтезе цитокинов у женщин с миомой
матки» // Российский иммунологический журнал, 2024.
Т. 27, № 4. С. 871-876.
doi: 10.46235/1028-7221-16955-DIC

© Исанбаева Л.М. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

L.M. Isanbaeva, D.A. Musakhodzhaeva, N.S. Narzulloeva
“Disorders in cytokine synthesis in women with uterine
fibroids”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 871-876.
doi: 10.46235/1028-7221-16955-DIC

© Isanbaeva L.M. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16955-DIC

МСП-1) на фоне сниженного содержания лимфокина ИЛ-2, что нами расценено как возможные звенья патогенеза миомы матки. Выраженный дефицит ИЛ-2 в сыворотке крови на фоне резкого повышения концентрации TGF-β2 и МСП-1 в крови женщин с миомой матки может рассматриваться как негативный критерий при прогнозе прогрессии заболевания и использоваться в качестве дополнительного прогностического маркера опухолевого роста.

Ключевые слова: репродуктивный возраст, миома матки, цитокины, женщины

DISORDERS IN CYTOKINE SYNTHESIS IN WOMEN WITH UTERINE FIBROIDS

Isanbaeva L.M.^a, Musakhodzhaeva D.A.^b, Narzulloeva N.S.^c

^a Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^b Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^c Bukhara State Medical University, Bukhara, Republic of Uzbekistan

Abstract. In the structure of gynecological diseases, uterine fibroids occupy an “honorable” second place after inflammatory processes of the genital organs, and its share reaches 40%. Uterine fibroids are a benign monoclonal tumor that develops from one abnormal smooth muscle cell of the myometrium, which, as a result of mutation, has the ability to grow unregulated. Common symptoms of the disease include pelvic discomfort or pain, excessive uterine bleeding, secondary anemia, infertility, and bowel and bladder dysfunction. Uterine fibroids can negatively affect the general condition of a woman, causing hormonal, vegetative-vascular and psycho-emotional disorders. Moreover, about 80% of patients with uterine fibroids undergo radical surgical treatment. The mechanisms of development and growth of this benign tumor have not been fully established and remain controversial. The role of immune disorders in the pathogenesis of fibroids is currently being discussed. It has been proven that the growth of fibroids is accompanied by a weakening of immune defense against the background of an increase in the level of proinflammatory cytokines, which are regulators of the processes of proliferation and apoptosis, mediators of the action of sex steroids. The aim of the study was to study the level of some pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-2, TGF-β2 and MCP-1) in the blood serum of women of reproductive age with uterine fibroids, depending on the size and nature of tumor growth. A comparative analysis of the results of examination of 123 women with uterine fibroids, who made up 2 groups: 1st group of 65 women with simple uterine fibroids and 2nd group of 58 women with rapidly growing uterine fibroids, is presented. The examination included a comprehensive clinical and laboratory study. The level of cytokines (IL-1β, IL-2, TGF-β2, MCP-1) in the blood serum was assessed by ELISA. It was found that in patients of reproductive age with uterine fibroids, there is an increase in the levels of IL-1β, TGF-β2 and MCP-1. In women with rapidly growing uterine fibroids, these changes are more pronounced. The concentration of IL-2 is reduced in all women with uterine fibroids, regardless of the size and nature of tumor growth. It has been established that an increase in the size of myomatous nodes is accompanied by an increase in immune imbalance: there is an increase in the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1β, TGF-β2, MCP-1) against the background of a reduced content of the lymphokine IL-2, which we regard as possible links in the pathogenesis of uterine fibroids. A pronounced deficiency of IL-2 in the blood serum against the background of a sharp increase in the concentration of TGF-β2 and MCP-1 in the blood of women with uterine fibroids can be considered as a negative criterion for predicting disease progression and used as an additional prognostic marker of tumor growth

Keywords: reproductive age, uterine fibroids, cytokines, women

Введение

В настоящее время наиболее распространенной доброкачественной опухолью среди женского населения является миома матки. Патология затрагивает 25-80% женщин, данные варьируют

в зависимости от расы и наличия факторов риска в тех или иных географических, социальных условиях. Миома матки — доброкачественная моноклональная опухоль, которая развивается из одной аномальной гладкомышечной клетки ми-

ометрия, имеющей в результате мутации способность к нерегулируемому росту [1, 2, 9]. К распространенным симптомам заболевания относятся дискомфорт или боль в области таза, чрезмерные маточные кровотечения, вторичная анемия, бесплодие, дисфункция кишечника и мочевого пузыря [2, 6]. Миома матки способна негативно влиять на общее состояние женщины, вызывая гормональные, вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства [1, 2, 6, 8, 9, 10]. При этом около 80% пациенток с миомой матки подвергаются радикальному оперативному лечению. Механизмы развития и роста этой доброкачественной опухоли окончательно не установлены и остаются дискуссионными. В настоящее время обсуждается роль в патогенезе миомы иммунных нарушений [4, 5]. Доказано, что рост миомы сопровождается ослаблением иммунной защиты на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов, которые являются регуляторами процессов пролиферации и апоптоза, медиаторами действия половых стероидов [4, 5].

Межклеточная сигнализация в иммунной системе осуществляется путем непосредственного контактного взаимодействия клеток или с помощью медиаторов межклеточных взаимодействий. При изучении дифференцировки иммунокомпетентных и гемопоэтических клеток, а также механизмов межклеточного взаимодействия, формирующих иммунный ответ, и была открыта большая и разнообразная группа растворимых медиаторов белковой природы – молекул-посредников («белков связи»), участвующих в межклеточной передаче сигналов – цитокинов [3, 4, 5, 7]. Изучение концентрации цитокинов при различных вариантах миоматозных узлов позволит уточнить особенности патогенеза миомы и, возможно, разработать дополнительные патогенетически обоснованные методы ее профилактики и лечения.

Целью исследования явилось изучение сывороточных уровней некоторых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, TGF- β 2 и MCP-1) у женщин репродуктивного возраста с миомой матки в зависимости от темпа роста опухоли.

Материалы и методы

В исследование были включены 123 женщины репродуктивного возраста (31,3 \pm 0,51 года) с миомой матки. Из них у 65 женщин была простая миома матки, у 58 – быстрорастущая миома матки. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин сопоставимого возраста (29,7 \pm 0,42 года). Критерии включения: репродуктивный возраст, миома матки малых и больших размеров. Критерии исключения: сопутствующая гинекологическая патология, соматическая патология в стадии субкомпенсации и декомпенсации, аутоиммунные, эндокринные заболевания, а также прием каких-либо препаратов последние 3 мес.

Для исследования взяты образцы сыворотки периферической крови. Уровни IL-1 β , IL-2, TGF- β 2 и MCP-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем. Для статистической обработки полученных данных применяли программу InStat 2.0. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам (табл. 1), наблюдался дисбаланс уровня изученных цитокинов в зависимости от темпа роста ММ.

Для пациенток с простой миомой матки было характерно повышение уровня IL-1 β в 3 раза, составляя в среднем 83,4 \pm 3,2 пг/мл по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,001$) (рис. 1). А у женщин с быстрорастущей миомой матки этот

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН (M \pm m)

TABLE 1. CYTOKINES' LEVELS IN SUBJECTS (M \pm m)

Цитокины, пг/мл Cytokines, pg/mL	Контрольная группа Control group	Простая ММ Simple uterine fibroids	Быстрорастущая ММ Rapidly growing uterine fibroids
IL-1 β	26,9 \pm 1,6	83,6 \pm 3,2*	46,5 \pm 2,6* **
IL-2	7,9 \pm 0,8	4,1 \pm 0,5*	4,3 \pm 0,3*
MCP-1	178,5 \pm 23,4	446,3 \pm 34,2*	589,7 \pm 29,8* **
TGF- β 2	654,7 \pm 41,2	1073,5 \pm 48,6*	1247,4 \pm 51,4*

Примечание. * – значение достоверно по отношению к контрольной группе. ** – значение достоверно по отношению к группе с простой ММ ($p < 0,05-0,001$).

Note. *, statistically significant differences when compared to controls. **, statistically significant differences when compared to simple uterine fibroids.

показатель был повышен относительно контрольной группы в 1,73 раза ($46,5 \pm 2,6$ пг/мл), ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что уровень IL-1 β у женщин с простой миомой был достоверно выше относительно женщин с быстрорастущей миомой матки ($p < 0,05$).

Как известно, IL-1 β является индуцибельным белком, синтез которого начинается в ответ на внедрение микроорганизмов либо повреждения тканей и необходим для развития местного воспаления и осуществления всего комплекса защитных реакций [5, 6]. Основными клетками-продуцентами и главными источниками IL-1 β в организме являются моноциты и макрофаги, а также клетки, имеющие с макрофагами общее происхождение. Вследствие своих плеiotропных свойств и стимуляции практически всех сторон развития воспалительной реакции эти цитокины имеют важное значение в инициации роста опухолей [3].

Было установлено, что в сыворотке крови пациенток с миомой матки содержание IL-2 было сниженным вне зависимости от темпа роста миомы – $4,1 \pm 0,5$ пг/мл у женщин с простой ММ и $4,3 \pm 0,3$ пг/мл – у женщин с быстрорастущей ММ (рис. 2).

Взаимодействие клеток иммунной системы между собой осуществляется как за счет непосредственных межклеточных контактов, так и путем секреции множества растворимых белковых факторов, называемых лимфокинами. Одним из наиболее важных и хорошо изученных лимфокинов, участвующих в процессе развития и усиления иммунного ответа, является интерлейкин-2 (IL-2). Учитывая тот факт, что при миоме матки на системном уровне возрастает количество лимфоцитов, находящихся на ранних стадиях активации, недостаточная системная продукция IL-2 может вести к нарушению процессов созревания и дифференцировки активированных клеток и развитию у них состояния анергии (Ярилин А.А., 1999).

Одним из основных факторов роста, обнаруженных как в нормальной миометрии, так и в миоматозном узле является трансформирующий фактор роста – белок, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток [3, 5]. Дисрегуляция факторов роста является одним из ведущих молекулярных механизмов возникновения и роста миомы матки [5, 6, 8]. В наших исследованиях было выявлено, что сывороточный уровень

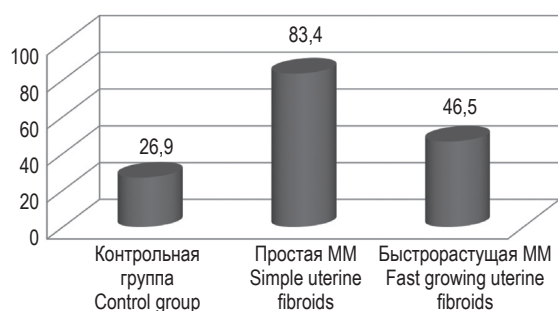


Рисунок 1. Уровень IL-1 β у обследованных женщин, пг/мл

Figure 1. Level of IL-1 β in the examined women, pg/mL

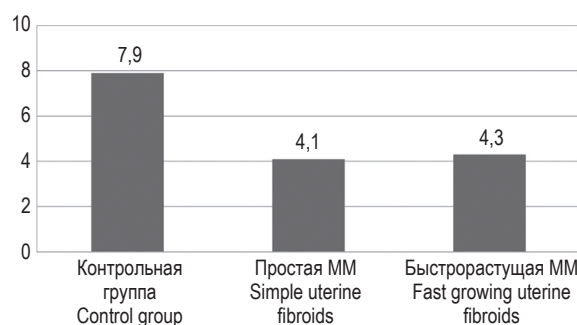


Рисунок 2. Уровень IL-2 у обследованных женщин, пг/мл

Figure 2. Level of IL-2 in the examined women, pg/mL

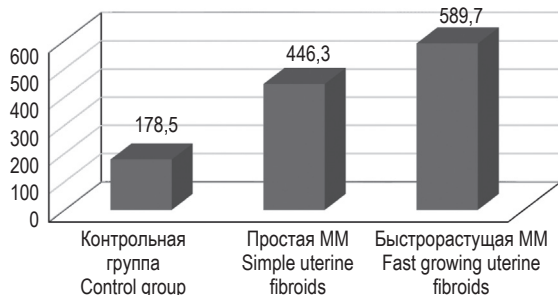


Рисунок 3. Уровень MCP-1 у обследованных женщин, пг/мл

Figure 3. Level of MCP-1 in the examined women, pg/mL

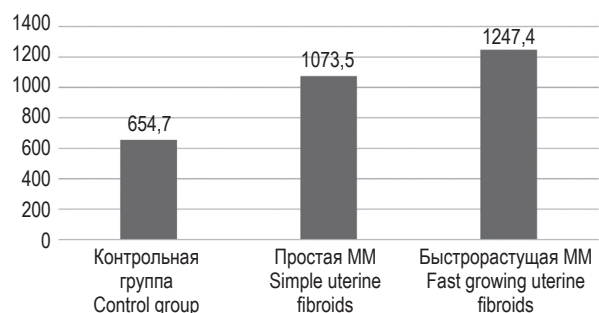


Рисунок 4. Уровень TGF- β 2 у обследованных женщин, пг/мл

Figure 4. Level of TGF- β 2 in the examined women, pg/mL

TGF- β 2 достоверно выше значений контрольной группы – $1073,5 \pm 48,6$ пг/мл у женщин с простой миомой матки ($p < 0,01$), что в 1,6 раза выше значений контрольной группы ($p < 0,01$). А у женщин с быстрорастущей миомой матки уровень данного цитокина был в 1,9 раза выше значений контрольной группы ($p < 0,001$) и в 1,2 раза выше значений женщин с простой ММ ($p < 0,05$) (рис. 4).

Таким образом, у всех больных с миомой матки на системном уровне было снижено содержание IL-2 независимо от темпа роста ММ, при этом наблюдалось повышение уровня TGF- β 2, причем более выраженное при быстрорастущей ММ. Высокое сывороточное содержание фактора роста TGF- β 2 по всей видимости связано с усилением системных реакций иммуносупрессии, опосредованных регуляторными Т-лимфоцитами [3, 6].

Моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) в основном экспрессируется макрофагами в ответ на широкий спектр цитокинов, таких как IL-6, TNF α и IL-1 β , но может при стимуляции также продуцироваться и другими различными клетками и тканями, такими как фибробласты, эндотелиальные клетки или клетки различных типов опухолей. Из-за его направленной клеточной специфичности было постулировано, что MCP-1 играет патогенную роль при множестве различных заболеваний, характеризующихся инфильтрацией мононуклеарных клеток [5, 6]. В наших исследованиях было выявлено, что уровень MCP-1 у женщин с простой миомой матки в 2,5 раза выше значений контрольной группы ($p < 0,01$) и в 3,3 раза выше у женщин с быстрорастущей миомой мат-

ки ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что уровень MCP-1 у женщин с быстрорастущей миомой матки достоверно выше значений женщин с простой миомой матки ($p < 0,05$) (рис. 3).

Было выявлено, что одной из основных функций данного химокина является способность активировать направленную миграцию моноцитов в зону воспаления [3, 5] (рис. 4).

Таким образом, нами установлено, что увеличение размеров миоматозных узлов сопровождается нарастанием иммунного дисбаланса: отмечается повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TGF- β 2, MCP-1) на фоне сниженного содержания лимфокина IL-2, что нами расценено как возможные звенья патогенеза миомы матки. Выраженный дефицит IL-2 в сыворотке крови на фоне резкого повышения концентрации TGF- β 2 и MCP-1 в крови женщин с миомой матки может рассматриваться как негативный критерий при прогнозе прогрессии заболевания и использоваться в качестве дополнительного прогностического маркера опухолевого роста.

Выводы

1. В сыворотке периферической крови пациенток репродуктивного возраста с миомой матки наблюдается повышение уровня IL-1 β , TGF- β 2 и MCP-1. У женщин с быстрорастущей ММ эти изменения более выражены.

2. Концентрация IL-2 достоверно снижена у женщин с ММ в независимости от размеров и характера роста опухоли.

Список литературы / References

1. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А. Современные аспекты роста миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога, 2012. Т. 12, № 4. С. 42-48. [Buyanova S.N., Yudina N.V., Gukasyan S.A. Modern aspects of the growth of uterine fibroids. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 2012, Vol. 12, no. 4, pp. 42-48. (In Russ.)]
2. Каторкина Е.С., Шатунова Е.П. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки // Наука и инновации в медицине, 2017. № 1 (5). С. 6-12. [Katorkina E.S. Shatunova E.P. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of uterine fibroids. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovation in Medicine*, 2017, no. 1 (5), pp. 6-12. (In Russ.)]
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.
4. Лицова А.О., Малышкина А.И., Воронин Д.Н. Особенности системной и местной продукции цитокинов у женщин с миомой матки разной скорости роста // Российский иммунологический журнал, 2012. Т. 6 (14), № 2 (1). С. 105-106. [Litsova A.O., Malyshkina A.I., Voronin D.N. Features of systemic and local production of cytokines in women with uterine fibroids of different growth rates. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2012, Vol. 6 (14), no. 2 (1), pp. 105-106. (In Russ.)]
5. Хворостухина Н.Ф., Островская А.Е., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Цитокиновый профиль при осложнениях гормональной терапии миомы матки // Медицинская иммунология, 2017, Т. 19, № 6. С. 739-748. [Khvorostukhina N.F., Ostrovskaya A.E., Novichkov D.A., Stepanova N.N. Cytokine profile in complications of hormone therapy for uterine fibroids. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 6, pp. 739-748. doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-739-748.

6. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. М.: Агентство медицинской информации, 2006. 176 с. [Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Uterine fibroids. Moscow: Medical Information Agency, 2006. 176 p.]
7. Ярилин А.А. Иммунология: Учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2010. [Yarilin A.A. Immunology: Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media. 2010. 752 p.]
8. Ciavattini A., Di Giuseppe J., Stortoni P., Montik N., Giannubilo S.R., Litta P., Islam M.S., Tranquilli A.L., Reis F.M., Ciarmela P. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet. Gynecol. Int.*, 2013, Vol. 2013, 173184. doi: 10.1155/2013/173184.
9. Ciarmela P., Islam M.S., Reis F.M., Gray P.C., Bloise E., Petraglia F., Vale W., Castellucci M. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum. Reprod. Update*, 2011, Vol. 17, no. 6, pp. 772-790.
10. di Tommaso S., Massari S., Malvasi A., Bozzetti M.P., Tinelli A. Gene expression analysis reveals an angiogenic profile in uterine leiomyoma pseudocapsule. *Mol. Hum. Reprod.*, 2013, Vol. 19, no. 6, pp. 380-387.

Авторы:

Исанбаева Л.М. — д.м.н., доцент кафедры, Центр развития профессиональных квалификаций медицинских работников, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Мусаходжаева Д.А. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией репродуктивной иммунологии, Институт иммунологии и геномики человека академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Нарзуллоева Н.С. — к.б.н., доцент кафедры, Бухарский государственный медицинский университет, г. Бухара, Республика Узбекистан

Authors:

Isanbayeva L.M., PhD, MD (Medicine), Associate Professor of the Department, Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Musakhodzhaeva D.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Reproductive Immunology, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Narzulloeva N.S., PhD (Biology), Associate Professor of the Department, Bukhara State Medical University, Bukhara, Republic of Uzbekistan

Поступила 15.04.2024

Отправлена на доработку 17.04.2024

Принята к печати 19.04.2024

Received 15.04.2024

Revision received 17.04.2024

Accepted 19.04.2024