

**ОСОБЕННОСТИ ХЕМОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН С
АДЕНОМИОЗОМ**

Мусаходжаева Д. А. ¹,
Рустамова Н. Б. ¹,
Азизова З. Ш. ¹,
Маннобжонов П. Б. ¹,
Исмоилова Д. У. ¹

¹ Институт иммунологии и геномики человека, Академия наук Республики Узбекистан, Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Ташкент.

**CHARACTERISTICS OF THE CHEMOKINE PROFILE IN WOMEN
WITH ADENOMYOSIS**

Musakhodzhaeva D. A. ^a,
Rustamova N. B. ^a,
Azizova Z. Sh. ^a,
Mannopjonov P. B. ^a,
Ismailova D. U. ^a

^a Institute of Immunology and Genomics Human of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

Резюме

Аденомиоз — это хроническое воспалительное заболевание, которое характеризуется проникновением эндометриоидной ткани в миометрий и активацией иммунно-воспалительных реакций как на местном, так и на системном уровне. Важным аспектом патогенеза заболевания являются изменения в регуляции баланса цитокинов и хемокинов, нарушения ангиогенеза и процессы ремоделирования стенки матки. Все эти факторы приводят к прогрессированию заболевания и ухудшению состояния пациенток. Современные исследования всё чаще акцентируют внимание на роли иммунной системы, в частности хемокинов, в развитии аденомиоза, а также на возможностях использования иммунологических маркеров для диагностики и мониторинга прогрессирования патологии. Цель проведённого исследования заключалась в анализе хемокинового профиля у женщин с аденомиозом I–II степени. Были изучены концентрации следующих хемокинов в плазме крови: IL-8, MCP-1, IP-10, MIP-1 β . В исследовании приняли участие 81 женщина репродуктивного возраста, проживающая в городе Ургенч Хорезмской области, из которых 56 пациенток имели диагностированный аденомиоз разной степени (I и II степень), а 25 здоровых женщин составили контрольную группу. Методом определения концентрации хемокинов был выбран иммуноферментный анализ (ИФА), а для обработки статистических данных использовался t-критерий Стьюдента. Результаты исследования показали значительные изменения хемокинового профиля у пациенток с аденомиозом. Уровни IL-8, MCP-1 и MIP-1 β значительно повышены у пациенток (в 3,7, 1,9 и 1,6 раза соответственно), что свидетельствует о развитии воспалительного процесса и активизации различных компонентов иммунного ответа. Повышение уровня IL-8 связано с ангиогенезом и нейтрофильной инфильтрацией тканей, MCP-1 — с привлечением моноцитов и макрофагов в очаг воспаления, а MIP-1 β — с активацией врождённого иммунитета. При этом уровень IP-10 продемонстрировал тенденцию к снижению (~12%), что может указывать на снижение антиангиогенной активности и нарушение Th1-ответа.

Таким образом, результаты исследования подтвердили наличие выраженного дисбаланса хемокинов при аденомиозе и обозначили перспективные направления в диагностике и мониторинге данного заболевания. Изучение иммунных механизмов может быть полезным для разработки новых подходов к терапии, основанной на коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: аденомиоз, женщины, хемокины, интерлейкин, сыворотка, иммунитет.

Abstract

Adenomyosis is a chronic inflammatory disease characterized by the infiltration of endometrial tissue into the myometrium and the activation of immune-inflammatory responses at both local and systemic levels. A key aspect of the disease's pathogenesis involves alterations in the regulation of cytokine and chemokine balance, disturbances in angiogenesis, and processes of uterine wall remodeling. All these factors contribute to disease progression and worsening of patients' conditions. Recent studies increasingly emphasize the role of the immune system, particularly chemokines, in the development of adenomyosis, as well as the potential use of immunological markers for diagnosis and monitoring of disease progression. The aim of the present study was to analyze the chemokine profile in women with stage I–II adenomyosis. Concentrations of the following chemokines in blood plasma were studied: IL-8, MCP-1, IP-10, and MIP-1 β . The study included 81 women of reproductive age residing in the city of Urgench, Khorezm region, of whom 56 patients were diagnosed with adenomyosis (stage I or II), and 25 healthy women served as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine chemokine concentrations, and Student's t-test was employed for statistical analysis. The results revealed significant changes in the chemokine profile in patients with adenomyosis. Levels of IL-8, MCP-1, and MIP-1 β were significantly elevated (by 3.7-, 1.9-, and 1.6-fold, respectively), indicating the development of an inflammatory process and activation of various components of the immune response. Elevated IL-8 levels were associated with angiogenesis and neutrophil infiltration of tissues, MCP-1 with the recruitment of monocytes and macrophages to the inflammatory site, and MIP-1 β with activation of innate immunity. Meanwhile, IP-10 levels showed a tendency to decrease (~12%), which may indicate a reduction in anti-angiogenic activity and disruption of the Th1 response.

Thus, the study confirmed a pronounced imbalance of chemokines in adenomyosis and highlighted promising directions for the diagnosis and monitoring of this disease. Investigating immune mechanisms may be valuable for developing new therapeutic approaches based on correcting the identified abnormalities.

Keywords: adenomyosis, women, chemokines, interleukin, serum, immunity.

1 Введение

Аденомиоз, или внутренняя форма генитального эндометриоза, является распространённым гинекологическим заболеванием, при котором элементы эндометрия проникают в толщу миометрия, вызывая воспалительные и пролиферативные изменения [2,8]. Заболевание чаще всего диагностируется у женщин репродуктивного возраста, преимущественно в возрасте 25–35 лет. Наиболее часто встречаются начальные и умеренные формы аденомиоза (I–II степени), сопровождающиеся меноррагиями, дисменореей, хронической тазовой болью и снижением фертильности [7].

Иммуновоспалительные механизмы играют ключевую роль в патогенезе аденомиоза [6]. В условиях нарушенного локального иммунного ответа активируются сигнальные молекулы, включая хемокины — низкомолекулярные цитокины, регулирующие миграцию и активацию иммунных клеток. Хемокины также участвуют в ремоделировании тканей и ангиогенезе, что способствует прогрессированию заболевания [8,9].

К числу наиболее изученных хемокинов при гинекологической патологии относятся IL-8 — активатор нейтрофилов и ангиогенеза, MCP-1 — хемоаттрактант моноцитов, IP-10 — медиатор Th1-ответа с антиангиогенными свойствами, и MIP-1 β — регулятор активности макрофагов и NK-клеток [3,6].

Несмотря на наличие отдельных публикаций, роль хемокинов в патогенезе аденомиоза остаётся недостаточно изученной, особенно на ранних стадиях заболевания.

Целью настоящего исследования являлось определение уровней IL-8, MCP-1, IP-10 и MIP-1 β в плазме крови у женщин с аденомиозом I–II степени и их сравнительный анализ с контрольной группой.

2 Материалы и методы

В исследование были включены 81 женщина репродуктивного возраста, проживающая в г. Ургенч Хорезмской области и обратившиеся в Основную группу составили 56 пациенток с установленным диагнозом аденомиоз I–II степени. Диагноз подтверждался клинико-инструментально (трансвагинальное УЗИ, при необходимости — МРТ). Из исследования были исключены пациентки с другими формами эндометриоза, тяжелыми соматическими патологиями, а также с недавним приёмом иммуномодулирующих препаратов. Контрольную группу составили 25 практически здоровых женщин без признаков воспалительных, гинекологических и аутоиммунных заболеваний. Средний возраст обследованных пациенток с аденомиозом составил $31,2 \pm 4,6$ лет.

Уровни хемокинов (IL-8, MCP-1, IP-10, MIP-1 β) изучали в сыворотке крови методом ИФА с использованием тест-систем АО «Вектор-бест» (Новосибирск, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Исследования по изучению уровня хемокинов выполнены на базе лаборатории Иммунологии репродукции Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан. Статистическая обработка результатов исследований проводилась методами вариационной статистики.

Результаты представлены как выборочное среднее (М) и стандартная ошибка (m). Достоверность различий средних величин (Р) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

3 Результаты и их обсуждения

Результаты наших исследований показали, что у женщин с аденомиозом наблюдается выраженное изменение хемокинового профиля (IL-8, MCP-1, IP-10, MIP-1 β) по сравнению с контрольной группой.

Одним из основных хемокинов IL-8 (CXCL8) — это из подсемейства СХС, продуцируемый преимущественно мононуклеарными фагоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ответ на провоспалительные стимулы. Одной из основных функций IL-8 является хемотаксис и активация нейтрофилов, а также участие в неоангиогенезе и ремоделировании тканей [6]. Согласно результатам, приведённым в таблице 1, уровень IL-8 (CXCL8) у пациенток с аденомиозом составил $53,83 \pm 2,45$ пг/мл, что в 3,7 раза превышает показатель контрольной группы ($14,42 \pm 1,71$ пг/мл, $p < 0,001$). Этот хемокин, как известно, является активатором нейтрофильной инфильтрации и ангиогенеза, и его повышение свидетельствует о наличии выраженного воспалительного и сосудистого компонента в патогенезе заболевания.

Анализ полученных результатов содержания IL-8 у обследованных женщин показал, что его повышенная экспрессия может быть ассоциирована с активацией воспалительных каскадов и индукцией ангиогенеза, что типично для хронического воспалительного процесса в миометрии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что IL-8 может играть ключевую роль в формировании патологической микросреды при аденомиозе.

Как известно, одним из основных биологических эффектов хемокина MCP-1 (CCL2), относящегося к семейству СС-хемокинов, является направленная миграция моноцитов, а также активация макрофагов в зоне воспаления [1]. Кроме того, он вовлечён в регуляцию экспрессии адгезионных молекул и продукции провоспалительных цитокинов [3]. В нашем исследовании наблюдалось достоверное повышение уровня MCP-1 в основной группе ($327,81 \pm 10,23$ пг/мл) по сравнению с данными контрольной группы ($171,14 \pm 7,02$ пг/мл, $p < 0,001$). Анализ полученных результатов содержания MCP-1 показал его увеличение почти в 1,9 раза (таб.1). Полученные нами данные свидетельствуют об активации моноцитарно-макрофагального звена врождённого иммунитета, которая играет значительную роль в патогенезе аденомиоза, поддерживая хроническое воспаление и клеточную инфильтрацию в миометрии [7,10].

IP-10 (CXCL10) — это интерферон-индуцируемый хемокин, принадлежащий к семейству СХС, играющий ключевую роль в реализации Th1-опосредованного иммунного ответа и обладающий выраженным антиангиогенным действием. Он синтезируется различными клетками, включая эпителиоциты, фибробласты, макрофаги и эндотелиальные клетки, в ответ на воспалительные стимулы [4]. Функцией IP-10 является хемотаксис Th1-лимфоцитов, NK-клеток и дендритных клеток в очаг воспаления. Помимо

хемотаксических свойств, CXCL10 также обладает выраженной антиангиогенной активностью, ингибируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [6]. В наших исследованиях наблюдалась тенденция к снижению сывороточного уровня IP-10 (CXCL10) у женщин основной группы ($97,42 \pm 5,95$ пг/мл) по сравнению с данными контрольной группы ($110,61 \pm 4,18$ пг/мл), ($p > 0,05$). Поскольку данный хемокин обладает антиангиогенными свойствами и регулирует Th1-ответ, его возможное снижение может иметь значение в патогенезе, несмотря на отсутствие статистической значимости (таб.1). Снижение уровня IP-10 может быть связано с ослаблением антиангиогенного контроля и дисбалансом Th1/Th2-иммунного ответа, что, в свою очередь, может способствовать прогрессированию патологических процессов в миометрии при аденомиозе [8].

MIP-1 β (CCL4) — макрофагальный воспалительный протеин-1 β , продуцируемый преимущественно макрофагами и Т-клетками, является хемоаттрактантом клеток врожденного (моноциты, дендритные клетки, НК-клетки) и адаптивного (активированные Т-клетки) иммунитета, экспрессирующих рецептор CCR5, которые рециркулируют в пораженной ткани при различных заболеваниях [5]. Одной из основных функций хемокина MIP-1 β (CCL4) является активация макрофагов и НК-клеток, а также стимуляция синтеза провоспалительных цитокинов, что может способствовать хронизации воспалительного процесса в миометрии. Эти данные указывают на вовлеченность MIP-1 β в иммунопатогенез аденомиоза [10]. Было установлено, что в сыворотке крови пациенток с аденомиозом уровень хемокина MIP-1 β (CCL4) был в 1,64 раза выше значений контрольной группы и составил в среднем $147,71 \pm 6,57$ пг/мл, против $90,25 \pm 4,51$ пг/мл в контроле ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о значительном усилении воспалительного компонента и вовлечения эффекторных клеток врожденного иммунитета в воспалительный процесс (таб.1).

Таким образом, при аденомиозе формируется характерный хемокиновый профиль с преобладанием провоспалительных и ангиогенных компонентов и снижением антиангиогенного контроля, что отражает хронизацию воспаления и участие иммунной системы в патогенезе такого заболевания, как аденомиоз.

4 Выводы

1. В плазме крови женщин с аденомиозом выявлено значительное повышение уровня IL-8, что указывает на активацию нейтрофильного звена воспалительного ответа и процесса ангиогенеза.

2. Уровень MCP-1 у женщин с аденомиозом выше в 1,9 раза значений контрольной группы ($p < 0,001$), что подтверждает вовлеченность моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы в патогенез аденомиоза.

3. Наблюдалась тенденция к повышению уровня IP-10 у пациенток с аденомиозом, ($p > 0,05$), что свидетельствует о вариабельности регуляции этого хемокина и возможной фазозависимости воспаления.

4. Уровень MIP-1 β в основной группе достоверно выше значений контрольной группы, что указывает на активацию воспалительных процессов с участием макрофагов и NK-клеток.

5. В совокупности полученные результаты демонстрируют дисбаланс хемокинового профиля при аденомиозе с преобладанием провоспалительных компонентов, что подчёркивает роль врождённого иммунитета в патогенезе заболевания и может служить основой для дальнейших поисков биомаркеров и терапевтических мишеней.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Уровни хемокинов в плазме крови у обследованных женщин, ($M \pm m$).

Table 1. Levels of chemokines in the blood plasma of the examined women ($M \pm m$).

Показатель, (пг/мл). Indicator (pg/ml)	Основная группа (n=56), Main Group (n=56)	Контрольная группа (n=25), Control Group (n=25)	<i>p</i>
IL-8	53,83 $\pm$ 2,45***	14,42 $\pm$ 1,71	<0,001
MCP-1	327,81 $\pm$ 10,23***	171,14 $\pm$ 7,02	<0,001
IP-10	97,42 $\pm$ 5,95*	110,61 $\pm$ 4,18	>0,05
MIP-1 β	147,71 $\pm$ 6,57***	90,25 $\pm$ 4,51	<0,001

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Note: * – significant compared to the control group (* – $P < 0.05$, ** – $P < 0.01$, *** – $P < 0.001$).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Мусаходжаева Дилором Абдуллаевна – Доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией Иммунология репродукции Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан; адрес: Узбекистан, 100060, Ташкент, Мирабадский район, ул. Яхье Гулямова, 74;

телефон: +998931801510;

e-mail: dilym@mail.ru

Musakhodzhaeva Diloram Abdullaevna – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Reproductive Immunology, Institute of Immunology and Genomics Human, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan;

address: Uzbekistan, 100060, Tashkent, Mirabad district, Yakhyo Gulyamov St., 74;

telephone: +998931801510;

e-mail: dilym@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Рустамова Назокат Бахтиеровна – Базовый докторант (PhD) Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан;

Rustamova Nazokat Bakhtiyorovna – Basic doctoral student (PhD), of the Institute of Immunology and Genomics Human of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan;

Азизова Зухра Шухратовна - Кандидат биологических наук (PhD), старший научный сотрудник лаборатории Иммунология репродукции Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан;

Azizova Zukhra Shukhratovna - Candidate of Biological Sciences (PhD), Senior Researcher at the Laboratory of Reproductive Immunology at the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekista;

Маннопжонов Пулат Ботиржонович – Младший научный сотрудник лаборатории Иммунология репродукции Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан;

Mannopjonov Pulat Botirzhonovich is a junior researcher at the Laboratory of Reproductive Immunology at the Institute of Immunology and Genomics Human of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan;

Исмаилова Дилдора Уктамовна – Свободный соискатель, Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан;

Ismailova Dildora Uktamovna - Independent researcher of Institute of Immunology and Genomics Human of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

Блок 3. Метаданные статьи

ОСОБЕННОСТИ ХЕМОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН С
АДЕНОМИОЗОМ
CHARACTERISTICS OF THE CHEMOKINE PROFILE IN WOMEN WITH
ADENOMYOSIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ХЕМОКИНЫ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ
CHEMOKINE IN ADENOMYOSIS

Ключевые слова: аденомиоз, женщины, хемокины, интерлейкин, сыворотка, иммунитет.

Keywords: adenomyosis, women, chemokines, interleukin, serum, immunity.

Школа Клинической Иммунологии "Сочи-2025".

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

09.04.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. <i>J Interferon Cytokine Res.</i> 2009;29(6):313–326	Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. <i>J Interferon Cytokine Res.</i> 2009;29(6):313–326	https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027
2	García-Solares J, Donnez J, Dolmans MM, et al. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? <i>Fertil</i>	García-Solares J, Donnez J, Dolmans MM, et al. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? <i>Fertil Steril.</i> 2020;113(3):481–483.	https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.024

	<i>Steril.</i> 2020;113(3):481–483.		
3	Liu X, Zhang X, Ma D. Immunological mechanisms and potential therapeutic targets in adenomyosis. <i>Front Immunol.</i> 2022;13:893560.	Liu X, Zhang X, Ma D. Immunological mechanisms and potential therapeutic targets in adenomyosis. <i>Front Immunol.</i> 2022;13:893560.	https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.893560
4	Luster AD, Ravetch JV. Biochemical characterization of a gamma interferon-inducible cytokine (IP-10). <i>J Exp Med.</i> 1998;178(3):1053–1058.	Luster AD, Ravetch JV. Biochemical characterization of a gamma interferon-inducible cytokine (IP-10). <i>J Exp Med.</i> 1998;178(3):1053–1058.	https://doi.org/10.1084/jem.178.3.1053
5	Maurer M, von Stebut E. Macrophage inflammatory	Maurer M, von Stebut E. Macrophage inflammatory protein-1. <i>Int J Biochem Cell Biol.</i> 2004;36(10):1882–1886.	https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.01.009

	protein-1. <i>Int J Biochem Cell Biol.</i> 2004;36(10):1882–1886.		
6	Rakhila H, Girard K, Leboeuf M, et al. Role of cytokines in uterine adenomyosis. <i>Reprod Biomed Online.</i> 2021;42(6):1121–1132.	Rakhila H, Girard K, Leboeuf M, et al. Role of cytokines in uterine adenomyosis. <i>Reprod Biomed Online.</i> 2021;42(6):1121–1132.	https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.03.011
7	Selntigia, A.; Molinaro, P.; Tartaglia, S.; Pellicer, A.; Galliano, D.; Cozzolino, M. Adenomyosis: An Update Concerning Diagnosis, Treatment, and Fertility. <i>J. Clin. Med.</i> 2024, 13, 5224.	Selntigia, A.; Molinaro, P.; Tartaglia, S.; Pellicer, A.; Galliano, D.; Cozzolino, M. Adenomyosis: An Update Concerning Diagnosis, Treatment, and Fertility. <i>J. Clin. Med.</i> 2024, 13, 5224.	https://doi.org/10.3390/jcm13175224

	Med. 2024, 13, 5224.		
8	Wang Y, Sun H, Yu S, et al. Activation of inflammatory signaling pathways in adenomyosis: IKK/NF-κB pathway and potential therapeutic targets. <i>Hum Reprod.</i> 2020;35(7):1581–1593.	Wang Y, Sun H, Yu S, et al. Activation of inflammatory signaling pathways in adenomyosis: IKK/NF-κB pathway and potential therapeutic targets. <i>Hum Reprod.</i> 2020;35(7):1581–1593.	https://doi.org/10.1093/humrep/deaa075
9	Younes G, Tulandi T. Pathophysiology and clinical features of adenomyosis. <i>Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.</i> 2017; 40:9–17.	Younes G, Tulandi T. Pathophysiology and clinical features of adenomyosis. <i>Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.</i> 2017; 40:9–17.	https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007
10	Zhang Y, Deng Q, Liu Y, et al. Comprehensive transcriptional	Zhang Y, Deng Q, Liu Y, et al. Comprehensive transcriptional atlas of human adenomyosis deciphered by single-	https://doi.org/10.1007/s13238-023-01070-y

	atlas of human adenomyosis deciphered by single-cell and spatial transcriptomics. <i>Protein Cell</i> . 2023.	cell and spatial transcriptomics. <i>Protein Cell</i> . 2023.	
--	---	---	--